ZUR KLINISCHEN DIAGNOSE DEGENERATIVER HIRNERKRANKUNGEN IM KINDESALTER.

Analyse von 3 Krankheitsverläufen

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Max CHILIAN

Saarbrücken

1972

1973

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Direktor: Professor Dr.med. J.B. MAYER

ZUR KLINISCHEN DIAGNOSE DEGENERATIVER HIRNERKRANKUNGEN IM KINDESALTER.

Analyse von 3 Krankheitsverläufen

INAUGURALDISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1973

vorgelegt von

Max CHILIAN

geb. am 6.2.1945 in Bardenberg

Dekan: Professor Dr. H. KULENKAMPFF

Referent: Professor Dr. J.B. MAYER, Prof. Dr. med. H.D. Herrmann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung: 10.1.1973

INHALT

	Seite
A. EINLEITUNG	3
B. UNTERSUCHUNG	5
I. Myoklonische Variante der sogenannten amaurotischen Idiotie (TAY-SACHS)	6
a. Fallbeschreibung Sabine N.	6
b. Literatur	2o
c. Besprechung der eigenen Beobachtung im Zusammenhang mit Literaturangaben	37
d. Diskussion	39
II. Dysmyelinogene Form der Orthochromatischen Leukodystrophie (ALEXANDER-WOHLWILL)	41
a. Fallbeschreibung Frank B.	41
b. Literatur	46
c. Vergleich der eigenen Beobachtung mit Literaturangaben	51
d. Diskussion	53
III. Subakute, nekrotisierende Enzephalopathie LEIGH	55
a. Fallbeschreibung Gaby C.	55
b. Literatur	6o
c. Vergleich der eigenen Beobachtung mit der Literatur	63
d. Diskussion	65
C. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION UND DIFFERENTIALDIAGNOSE	66
D. ZUSAMMENFASSUNG	74
E. LITERATURVERZEICHNIS	76

A. EINLEITUNG

Vergleicht man klinische Symptomatik und den Verlauf degenerativer Hirnerkrankungen im Kindesalter, so stellt man fest, daß ätiologisch unterschiedliche Krankheitsbilder sich mitunter nur wenig voneinander unterscheiden. Andererseits kann ein ätiologisch einheitliches Krankheitsbild wie die GM_2 - Gangliosidose klinische Unterschiede insofern zeigen, als sie zu jedem Zeitpunkt vom Säuglings- bis zum Erwachsenenalter auftreten kann.

Allen Krankheitsbildern gemeinsam ist der psychomotorische Entwicklungsstillstand bzw. der progrediente Verlust statomotorischer und geistiger Leistungen. Er führt in vielen Fällen bis zum Schwachsinn ausgeprägten Grades und zur Dezerebrierungsstarre. Durch eine subtile neuropädiatrische Untersuchung, neurophysiologische Methoden wie Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), Elektromyographie (EMG), Elektroencephalographie (EEG), durch zum Teil enzymatisch durchgeführte Analysen von Urin, Blutzellen, Liquor, sowie durch neuropathologische und biochemische Aufarbeitung von excidiertem Nervengewebe (Rectumbiopsie, Suralisbiopsie, Zahnpulpa, Hirnbiopsie), Leber, Milz oder Lymphknoten kann in vielen Fällen die Diagnose gestellt und ein zugrundeliegender Enzymdefekt erkannt werden.

Die zum Teil aufwendigen Methoden können aber nur dann sinnvoll eingesetzt werden, wenn die klinische Symptomatik und der Verlauf auch seltener degenerativer Erkrankungen im Kindesalter bekannt werden. Eine Verfeinerung der klinischen Diagnostik könnte dem Patienten in manchen Fällen den nicht unerheblichen Eingriff beispielsweise einer Hirnbiopsie ersparen. Sie würde ferner erlauben, den Patienten frühzeitig einer sachgemäßen Behandlung, zu der auch die Verhütung von Sekundärschäden wie Kontrakturen zählt, zuzuführen.
Schließlich ist sie die Voraussetzung für eine eugenische Beratung der Eltern.

Aufgabe dieser Arbeit ist es, die klinische Symptomatologie und das Verlaufsprofil histologisch gesicherter cerebraler Abbaukrankheiten im Kindesalter darzustellen, gegeneinander abzugrenzen und mit der Literatur zu vergleichen.

B. UNTERSUCHUNG

Es werden die Krankheitsverläufe von drei Kleinkindern beschrieben, die in der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar in den Jahren 1963 - 1966 beobachtet worden sind.

1. Sabine N., Diagnose: Myoklonische Variante der spät-infantilen Form der sogen. amaurotischen Idiotie (TAY - SACHS);

2. Frank B., Diagnose: Dysmyelinogene Form der ortho-chromatischen Leukodystrophie mit ROSENTHAL - Faser -ähnlichen Ablagerungen (ALEXANDER - WOHLWILL);

3. Gabi C., Diagnose: Subakute, nekrotisierende Enzephalopathie (LEIGH).

Nach der Falldarstellung werden die aus der Literatur bekannten Symptome und Verlaufsformen der betreffenden Krankheitsgruppe kurz referiert und mit dem eigenen Fall verglichen. Anschließend werden die Differential-diagnose und die Bedeutung einzelner Symptome für die Diagnosestellung diskutiert.

1. Myoklonische Variante der sogen. amaurotischen Idiotie (TAY-SACHS):

a. Sabine N., geb. 24.1.1961, gestorben 3.11.1968.

Familienanamnese: Die Mutter hatte eine Fehlgeburt; eine 2-jährige Schwester des Kindes ist gesund. In der Familie besteht kein Anhalt für Nerven- oder Geisteskrankheiten, keine Konsanguinität. Osteuropäische oder jüdische Vorfahren sind nicht bekannt.

Eigenanamnese: Sabine wird 4 Wochen nach dem errechneten Termin als erstes Kind der Familie nach 3-stündiger Geburtsdauer durch Zangenextraktion geboren. Die postpartale Periode ist unauffällig; das Kind sitzt mit 8 Monaten, steht mit 9 Monaten, läuft mit 14 Monaten. Die ersten Worte spricht es angeblich mit 7 Monaten; die ersten Sätze mit 2 Jahren. Nach Angaben der Mutter entwickelt sich das Kind schwächlich. Die Schluckimpfung gegen Poliomyelitis Typ 1 erhält es mit einem Jahr, gegen Typ 2 im Alter von 2 Jahren. Die Pockenschutzimpfung erfolgt im Mai 1962 mit 1 4/12 Jahren.

Die Erkrankung beginnt im Alter von 2 1/2 Jahren mit psychomotorischen Anfällen: Das Kind verharrt abwesend, schaut starr, zeigt Automatismen in Form von Zungenbewegungen oder Trippeln auf der Stelle. Während anderer Anfälle läuft es ziellos umher und fällt mitunter hin. Die Anfälle dauern etwa 10 Minuten. Nach Rückkehr

des Bewußtseins erbricht Sabine gelegentlich, ein andermal fällt sie in terminalen Schlaf oder zeigt ein starkes Hungergefühl. Von Ende Juli bis Mitte August 1963 treten insgesamt 5 derartige Anfälle auf. Deswegen erfolgt stationäre Untersuchung.

17.8. bis 26.8.1963: Stationärer Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar.

Befunde: Alter: 2 Jahre und 8 Monate, Gewicht 14 kg (P_{25}), Körperlänge 98 cm (P_{90}), Kopfumfang mit 49,5 cm längenentsprechend.
Klinisch: Rachenrötung. Vereinzelte bronchitische Rasselgeräusche über allen Lungenpartien. Lageinkonstantes systolisches Geräusch über allen Herzauskultationspunkten. Kleinfingergroßer Nabelbruch, außerdem Bruchlücke oberhalb des Nabels von etwa 3 mm Durchmesser.

Neurologisch: Unauffällig.

Augenärztlich: Unauffällig.

Verhalten: Das Kind ist sehr ängstlich, wirkt etwas verwöhnt. Es schließt sich schlecht an, steht im Spiel lange abseits und wird erst nach Beruhigung zugänglich.

Laborbefunde: Blutbild, BSG, Urinstatus sowie die Untersuchungen auf Lues und Toxoplasmose bieten keinen pathologischen Befund; Tuberkulinproben bis 1 : 100 negativ.
Röntgenologisch: Katarrhlunge. Schädel: Impressiones digitatae an der Grenze der Norm.

EEG: vom 19.8.1963: Wach, unruhig. Nach Sedierung mit Miramel: Rechtsbetonte, sogenannte occipitale Verlangsamung und Unregelmäßigkeit als geringster Grad einer allgemeinen Verlangsamung.

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes zeigt sich das Kind weiterhin neurologisch unauffällig; die Therapie ist antikonvulsiv - eine Tablette Mylepsin / die - und antibiotisch.

3.9. bis 21.9.1963: Stationärer Aufenthalt in den Städt. Krankenanstalten Bremen (Arztbriefauszug):
Die Mutter gibt an, das Kind klage seit längerer Zeit über Kopfschmerzen, sei auffallend weinerlich.

Befunde:

Klinisch unauffällig.

Neurologisch: Unauffällig.

Augenärztlich: Unauffällig.

Verhalten: Freundliches Wesen.

Laborbefunde: Temperatur, BSG, Blutbild, Serumkalzium, Blutzucker, Untersuchung auf Toxoplasmose nicht pathologisch. Tuberkulinproben negativ.

Röntgen des Schädels unauffällig.

EEG: Verdacht auf Zeichen erhöhter Krampfbereitschaft.

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes bleibt das Kind unter der Therapie - 3 x 1/2 Tablette Mylepsin / die - anfallsfrei. Es hat lediglich einige leichte Keuchhustenanfälle.

2.12. bis 14.12.1963: Stationärer Aufenthalt in den Städtischen Krankenanstalten Bremen (Arztbriefauszug):

Seit September 1963 unter der antikonvulsiven Therapie anfallsfrei, öfters Kopfschmerzen.

Befunde: Kopfumfang 51 cm (Altersnorm 49 cm ± 1,5)

Klinisch: Scharfes Systolikum über allen Ostien mit PM über dem Erb'schen Punkt; RR 11o/8o, Femoralispulse tastbar, Epikanthus beiderseits.

Neurologisch: Muskeltonus an beiden Beinen seitengleich erhöht, zuweilen "Spontanbabinski" links.

Augenärztlich: Unauffällig.

Laborbefunde: BSG, Blutbild, Bilirubin, Thymoltest und Rest-N im Serum unauffällig.

Röntgen-Thorax: Linksverbreiterung des Herzens mit Betonung der Herztaille ohne sichere Vergrößerung dorsaler oder ventraler Herzabschnitte.
EKG: Nicht sicher pathologisch.

Pneumencephalogramm: Normale Außenfüllung, Verplumpung der Seitenventrikel beiderseits, rechts stärker als links.

6.2. - bis 27.4.1964: Stationärer Aufenthalt in den Städt. Krankenanstalten Bremen (Arztbriefauszug):

Weitere Anfälle trotz Steigerung des Mylepsin auf 2 Tabl./die.

Klinisch: unauffällig.

Neurologisch: Gang- und Standataxie, "Kombination von Grand-mal- und Petit-mal-Anfällen."

Augenärztlich: unauffällig.

Verhalten: Kind wirkt geistig retardiert.

Laborbefunde: Blutbild, BSG, Urinstatus, EKG: unauffällig.

Im Verlauf des stationären Aufenthaltes sistierte die Ataxie nach Ersatz von Mylepsin durch Glyboral mite; die Krampfanfälle sistierten erst nach Umsetzen von Glyboral mite auf Glyboral forte.

18.6.1964: Aufnahme in die Städt. Krankenanstalten Bremen: Verlegung in die Kinderklinik Kiel (Arztbriefauszug):

Die Patientin ist unter 3 Tabletten Glyboral forte und 2 Tabletten Petinutin/die schläfrig und taumelig; daher stationäre Aufnahme.

Befunde: Klinisch im wesentlichen unverändert.

Neurologisch: Nach Absetzen des Petinutins erneut Krampfanfälle; überwiegend betroffen sind Oberkörper, rechter Arm und rechtes Bein. Wegen der Ataxie kann das Kind nicht stehen oder sitzen.

Verhalten: Zunehmender geistiger Abbau.

Laborbefunde: Liquor und Carotisangiographie unauffällig.

Pneumencephalographie: Symmetrischer Hydrocephalus internus der Seiten- und des 3. Ventrikels. Gegenüber der Untersuchung vom Dezember 1963 deutliche Zunahme der Veränderungen.

Verlauf: Während des etwa 4 Monate dauernden stationären Aufenthaltes wird die antikonvulsive Therapie abwechselnd mit Glyboral, Petinutin,

Suxinutin, Mesantoin, Luminal, Pyrithioxin und Tegretal durchgeführt. Ferner wurden 3 Wochen lang ACTH und danach 6 Wochen lang Decortin gegeben. Anfallsfreiheit bestand nur bei Dosierungen, die starke Nebenwirkungen verursachten.

21.1o.1964 bis 15.2.1965: Stationärer Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Kiel (Arztbriefauszug):

Häufigkeit der bisherigen Krampfanfälle: Juli bis November 1963: 2 kleine Krampfanfälle/Monat. Dezember 1963 bis März 1964: Zusätzlich 1 großer Anfall/Monat. Ab April 1964 : 2 bis 6 große und bis zu 13 kleine Anfälle pro Monat.

Befunde: Körperlänge 1o3 cm, Gewicht: 15,3 kg.
Klinisch: keine neuen Gesichtspunkte.
Neurologisch: Die Beine werden im Liegen meist im Hüft- und Kniegelenk gebeugt gehalten. Tonus der Beinmuskulatur links erhöht gegenüber rechts, Babinski-Reflex links positiv. Eigenreflexe an den Armen seitengleich, lebhaft. Bauchhautreflexe seitengleich. Standataxie, unsicherer, stapfender, taumeliger Gang. Beim Aufrichten aus dem Liegen kurze Bewegungen des Kopfes. Dauernd myoklonieartige Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und der Extremitäten.

Augenärztlich: Beiderseits blasse Papillen.

Verhalten: Deutlich affektiver Kontakt, Kind lächelt, spricht 2 - 3 einsilbige Worte, sitzt frei.

Laborbefunde: BSG, Tuberkulinproben und Liquorbefund unauffällig. Im Urinsediment 1o - 15 Leukozyten; Urinkultur: Proteus, Liquorelektrophorese: Vermehrung der Alphaglobuline, Verminderung der Betaglobuline.

Biopsie des N. Suralis: Keine metachromatischen Substanzen.

Röntgenologisch: Schädel unauffällig, intrapulmonale Verdichtungen im rechten Lungenunterfeld. Osteoporose der Becken-, Hüft- und Handgelenke. 3 Handwurzelkerne mehr angelegt, als der Altersnorm entspricht.

EEG: Ausgeprägte Allgemeinstörung. Zeichen vermehrter Krampfbereitschaft mit zahlreichen, irregulären Spitzenpotentialen. Kein Herdbefund.

Verlauf: Während des stationären Aufenthaltes 17 große, meist seitenbetonte oder ausschließlich eine Körperseite betreffende Anfälle mit Bewußtseinsverlust und 17 kleine Anfälle. Bei hoher Dosierung von Cortison sind die Anfälle geringer ausgeprägt. Ataxie stark wechselnd; unabhängig von der Medikation. Behandlung über 3 Monate mit Dexamethason, Maliasin, Mesantoin, Mylepsin und Tegretal. Einstellung auf 2 x 1/2 Tablette Mesantoin, 3 x 1/2 Tablette Mogadan, 2 x 1/2 und 1/4 Tablette Mylepsin / die. Unter Nogrambehandlung Normalisierung des Urinbefundes. Bei Entlassung kann das Kind nicht mehr alleine laufen, spricht nicht mehr, erkennt jedoch noch Personen.

21.5. bis 16.7.1965 und 25.7. bis 4.1o.1965: Stationärer Aufenthalt in den Städtischen Krankenanstalten Delmenhorst. (Arztbriefauszug):

Einweisung wegen generalisiertem tonisch-klonischem Krampfanfall mit postparoxysmaler Apnoe.

Befund: Hochgradige Kontraktur der unteren Extremitäten.
EEG: vom 25.5.1965: Im Vergleich zum EEG vom 27.8.1964 unregelmäßiger und langsamer. Geringe Abnahme des Krampfpotentialindex und Fehlen höherer Beta-Krampfspitzen.

Verlauf: Behandlung mit Mylepsin, Mellerettensaft, Comital L, Luminal, Artane, außerdem Bewegungsübungen. Gegen Ende des stationären Aufenthaltes sind die Anfälle weniger stark ausgeprägt; das Kind ist ausgeglichener und besser zu ernähren.
2. Aufnahme wegen hochgradiger Atrophie und Exsiccose. Das Kind habe zu Hause alles erbrochen und nicht mehr geschluckt.

Befunde:
Klinisch: Große Dekubitalgeschwüre.
Neurologisch: Zucken des Kopfes und einzelner Extremitäten ohne deutliche Seitenbevorzugung, erschöpflicher Fußklonus beiderseits, "Spontanbabinski" links. Keine Krämpfe.
Verhalten: Apathisch bis somnolent.

Verlauf: Während der stationären Behandlung Besserung des Allgemeinzustandes; Sabine erkennt die Umgebung und die Menschen. Wiederauftreten von Krämpfen.

9.5.1966: Ambulante Untersuchung in der Anfallsambulanz der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar:
Seit Oktober 1965 spricht das Kind nicht mehr, läuft nicht, sitzt nicht und hält den Kopf nicht. Seit Dezember 1965 Sondenernährung und unkoordinierte

Bewegungen mit der rechten Hand. Seit dem 8.5.1965 treten große Anfälle seltener auf. Während der EEG-Ableitung Herdanfälle rechts, Mund- und Handzuckungen, die in einen tonisch - klonisch generalisierten Anfall mit Gesichtszyanose und Bewußtlosigkeit übergehen. Der Anfall wird mit Chloralhydrat coupiert; anschließend schläft das Kind.

EEG vom 9.5.1966 (überwiegend geöffnete Augen):

Das EEG wird beherrscht von amplitudenhohen, überwiegend polymorphen, nur selten angedeutet monomorphen Deltawellen, die ein Maximum über den temporalen Ableitungspunkten beider Hemisphären aufweisen. Irregulär eingestreute, teilweise synchrone, überwiegend asynchrone Spitzenpotentiale und steile Wellen. Sie treten unabhängig temporal beiderseits, temporo-parietal rechts, parieto-occipital beiderseits und fronto-präzentral links auf. Einmal für 5 sek. Ausbruch von Spitzenpotentialen und steilen Wellen mit langsamer Nachschwankung generalisiert in allen Ableitungen, überwiegend synchron. Während dieser Zeit Zuckungen mit Kopf und rechtem Arm.
Therapie: 3 x 1/2 Tabl. Mylepsin, 3 x 1 1/2 Tabl. Valium / die.

2o.6.1966: Ambulante Untersuchung in der Anfallsambulanz der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar:

In der Nacht vom 9. zum 1o. Mai 1966 generalisierte Anfälle, die rechts beginnen und mit starker Gesichtszyanose einhergehen. Unterbrechung mit Chloralhydrat nur für kurze Zeit möglich. Myoklonien am ganzen Körper. Ende Mai 1966 3-stündiger "Lachanfall". Das Kind ist unruhig und will die Krankengymnastik nicht mitmachen. Kontakt nimmt das Kind nur mit

seinen Eltern auf. Ein- und Durchschlaf ungestört, Nachtschlaf 11 - 12 Stunden, Appetit mäßig.

Das Kind muß 3 x täglich sondiert werden.

EEG vom 2o.6.1966 (geöffnete Augen): Mittelschwere, allgemeine Verlangsamung. Temporal beiderseits amplitudenhohe, annähernd monomorphe 3 - 2 /sec. Wellen und einzeln stehende, linksbetonte Spitzenpotentiale, zum Teil mit träger Nachschwankung.

Therapie: 1 1/2 Tablette Mylepsin, 1oo mg Maliasin und 3 x 1 1/2 Tablette Valium 5 /die.

23.8.1966: Ambulante Untersuchung in der Anfallsambulanz der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar:

In den letzten 6 Wochen hat das Kind 5 - 6 große, rechtsbetonte Krampfanfälle gehabt. Ferner treten seit der letzten Untersuchung fast pausenlos Myoklonien auf, die gegen Abend nachlassen.

Befund:

Neurologisch: Rechtsseitig abgeschwächte MD - Reflexe.
Pupillen weit, reaktionslos. Große, porzellanweiße Papillen beiderseits.

Verhalten: Die Mutter hat keinen Kontakt mehr zum Kind. Sabine ist friedlich; bei Wetterumschlag etwas unruhiger.

EEG vom 23.8.1966 (geöffnete Augen): Mittelschwere, allgemeine, teilweise monomorphe Verlangsamung. Temporal beiderseits Gruppen monomorpher 3/sek.

Wellen hoher Amplitude. Linksbetonte, temporo - basal am deutlichsten erscheinende Spitzenpotentiale und steile Wellen, z.T. mit träger Nachschwankung.

Therapie: 1oo mg Maliasin, 3 x 1o mg Valium und 2 Tabletten Mylepsin / die.

2o.9. bis 16.1o.1966: Stationärer Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar.

Das Kind wird zur Durchführung einer Hirnbiopsie stationär aufgenommen.

Befund:

Klinisch: Das Kind ist komatös und befindet sich in einem stark reduzierten Ernährungs- und Kräftezustand. Der Kopf ist zur linken Seite gedreht, die Wirbelsäule kompensatorisch nach rechts gedreht. Die Beine sind adduziert, die Arme angewinkelt. An den Gliedmaßen finden sich Kontrakturen und ausgedehnte Muskelatrophien.

Neurologisch: Gesteigerte Muskeldehnungsreflexe beiderseits, Kloni an Armen und Beinen. Saug- und Schluckreflexe ausgefallen, Reaktion auf Schmerz noch vorhanden.

Augenärztlich: Beidseitige Opticusatrophie.

Laborbefunde: BSG, Blutbild, Urinstatus; unauffällig, Blutgruppe A 1 Rh pos.

EEG vom 4.1o.1966 (geöffnete Augen): Deltawellengruppen und -folgen herrschen heute nicht vor. Temporal beiderseits mit Linksbetonung und parieto-occipital links Spitzenpotentiale und steile Wellen, z.T. angedeutete spike - wave Formationen. In den unipolaren Ableitungen gelegentliche sharp-and slow - wave Komplexe. Andere Spitzenpotentiale liegen im schnellen Beta-bereich.

EEG vom 12.1o.1966 (geöffnete Augen): Mittelschwere, monomorphe Verlangsamung. Zahlreiche Spitzenpotentiale und steile Wellen, z.T. mit träger Nachschwankung, die wechselnd seitenbetont, gelegentlich auch synchron in allen Ableitungen auftreten.

Therapie: 4o mg Valium/die in 3 Einzeldosen und 2 Tabletten Mylepsin/ die.

Das Kind verstirbt am 3.11.1968 zu Hause im Alter von 7 9/12 Jahren unter dem Bild der Atemlähmung.

Histologischer Befund der Hirnbiopsie: +)

" 4 zusammen kleinbohnengroße, grauweiße Gewebestückchen.
Histologisch sieht man in der Hirnrinde die Ganglienzellen aufgebläht, teilweise auch pyknotisch. Das Zytoplasma gibt im Sudanschnitt eine rötliche bis gelbliche Farbe, bei Sudanschwarz ist das Zytoplasma schwach rauchgrau gefärbt. Die Einschlußfärbung nach FEYRTER ergibt eine rötliche Tingierung des Zellinhaltes, in den geschrumpften Elementen ist der Farbton eher violett. Bei Toluidinblau erscheint das Zytoplasma blaß-blau.
Nach Paraffineinbettung ist das Zytoplasma kräftig PAS-positiv. Die Zellkerne der Ganglienzellen sind teils blasig und gut erhalten, teils geschrumpft.
Um die Gefäße sieht man keine Ablagerungen von Fettstoffen. Insbesondere werden keine Fettkörnchenzellen beobachtet. In den angrenzenden Markarealen ist uns keine auffällige Gliaproliferation begegnet. Perivasale Infiltrate kommen an keiner Stelle vor.
Insgesamt entspricht das histologische Bild einer Lipoidose vom Typ der infantilen Form der amaurotischen Idiotie."

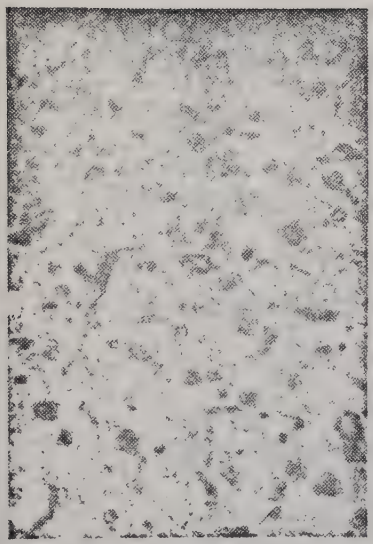
+) Ich danke Herrn Prof.Dr. DHOM, Direktor des Pathologischen Institutes der Univ.-Kliniken Homburg/Saar für die Genehmigung, den Untersuchungsbefund (Untersuchungsnummer 8161 vom 22.9.1966) zu veröffentlichen.

Epikrise:

Bei dem bisher gesunden Kind aus einer cerebral unauffälligen Familie beginnt die Erkrankung mit psychomotorischen Anfällen im Alter von 2 6/12 Jahren. Bald darauf treten Pyramidenbahnzeichen (3 Jahre) und eine Kleinhirnataxie (3 3/12 Jahre) auf, das Kind wirkt geistig rückständig. Neben psychomotorischen Anfällen werden jetzt auch seitenbetonte große Anfälle beobachtet. Mit 3 9/12 Jahren treten irreguläre Myokloni hinzu. Ein raumfordernder intracerebraler Prozeß wird durch die cerebrale Kontrastmitteldiagnostik ausgeschlossen.

Im weiteren Verlauf treten Beugekontrakturen im Hüft- und Kniegelenk auf. Die spontane Sprache sistiert (4 1/12 J.), die Papillen blassen ab. Mit 4 6/12 Jahren beginnen Phasen von Erbrechen und Schluckstörung, die 1/2 Jahr später eine Sondenernährung notwendig machen. Das Kind läuft nicht mehr, sitzt nicht mehr frei, kann den Kopf nicht halten.

Im 6. Lebensjahr nehmen die Myoklonien stark zu, die Pupillenreaktion fehlt, beiderseits findet sich eine Opticusatrophie. Die Mutter verliert den Kontakt zum Kind. Mit 5 8/12 Jahren beginnt das Koma; das Kind reagiert nur noch auf Schmerzreize. Die jetzt durchgeführte Hirnbiopsie führt zur Diagnose einer Lipidose vom Typ der infantilen Form der sogenannten amaurotischen Idiotie. Das Kind stirbt mit 7 9/12 Jahren.



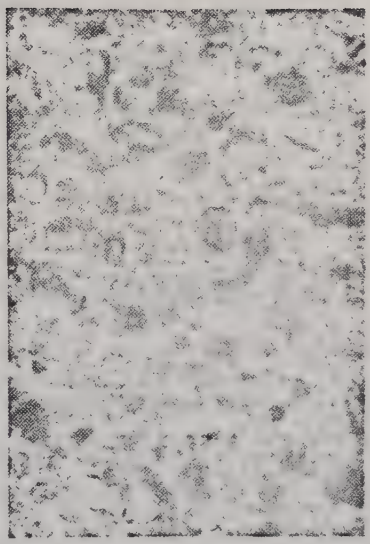


Bild a)

Bild b)

Abbildungen a + b: Histologischer Befund der Hirnbiopsie des Kindes Sabine N.: Ganglienzellen bei Fettfärbung.
Bild a: 250-fach, Bild b: 400-fach vergrößert.

b. Literatur:

1. Allgemeine Einteilung neurometabolischer Erkrankungen mit Störung des Lipidstoffwechsels: (Vergl. hierzu besonders SCHETTLER und KAHLKE (1967); JATZKEWITZ (1963); HAGBERG (197o).

Aufgrund biochemischer Untersuchungen können wir mit HAGBERG (197o) folgende neurometabolischen Erkrankungen, die mit einer Störung des Lipidstoffwechsels einhergehen, unterscheiden:

1. Störungen des Lipoproteinstoffwechsels

A - Beta - Lipoproteinämie (BASSEN und KORNZWEIG)

A - Alpha - Lipoproteinämie (TANGIER)

2. Neurolipidosen

Gangliosidosen:

Infantile Gangliosidose (TAY - SACHS)

Generalisierte Gangliosidose (LANDING)

Spätinfantile Gangliosidose (BIELSCHOWSKY)

Neuroviscerale Gangliosidose (JÖRGENSEN)

Sphingomyelinose (NIEMANN - PICK)

Trihexose (FABRY)

Sulfatidose (SCHOLZ - GREENFIELD)

Glucocerebrosidose (GAUCHER)

Galaktocerebrosidose (KRABBE)

3. Störungen des Fettsäurestoffwechsels

Phytansäurespeicherung (REFSUM)

Juvenile amaurotische Idiotie (BATTEN, SPIELMEYER und VOGT)

Störungen des Stoffwechsels kurzkettiger Fettsäuren (SIDBURY u.a.)

Störungen des Linolensäurestoffwechsels (HAGBERG u.a.)

4. Mucolipidosen (vergl. SPRANGER und WIEDEMANN, 1970).

Die neurometabolischen Störungen des Lipidstoffwechsels gehören zu den dysmyelinisierenden Markscheidenerkrankungen. Wir verstehen darunter Erkrankungen, die mit einem allmählichen Absterben der fehlerhaft aufgebauten Myelinscheide einhergehen. Den dysmyelinisierenden Markscheidenerkrankungen stellt man die myelinoklastischen Markscheidenerkrankungen gegenüber. Bei diesen kommt es zur aktiven Zerstörung einer normal entwickelten Myelinscheide. Wir können solche Krankheiten auch als Encephalopathien mit immunpathologischer Genese bezeichnen (vergl. Multiple Sklerose).

Die bisher geübte Zuordnung verschiedener Stoffwechseldefekte zu bestimmten Altersstufen, in denen sie sich bevorzugt manifestieren, ist im allgemeinen lose. So treten z.B. GM_2 - Gangliosidosen gewöhnlich im Säuglingsalter auf, seltener im Kleinkindesalter, sehr

selten als juvenile Form, bisher nur einmal beschrieben als Erwachsenenform.

Die nachträgliche Zuordnung bereits beschriebener Krankheitsbilder zu den biochemischen Gruppen ist in vielen Fällen nicht mehr möglich, da die Gehirne einiger gut dokumentierter älterer Fälle erst nach jahrelanger Formolfixation untersucht wurden.

2. Die Infantile Amaurotische Idiotie (TAY - SACHS):

Die Infantile Amaurotische Idiotie (Syn.: Infantile Cerebroretinale Degeneration) wurde zuerst von dem Londoner Ophthalmologen WARREN TAY (1881) und von PARNEY SACHS (1887), einem New Yorker Neurologen, beschrieben.

Sie wurde bisher zusammen mit der kongenitalen Amaurotischen Idiotie (A.I.), der Spätinfantilen A.I., der Juvenilen A.I., der Adulten A.I. und der neurovisceralen Gangliosidose zur Gruppe der Gangliosidosen gerechnet. Gangliosidosen sind Gangliosidspeicherkrankheiten. Sie gehören mit dem Morbus GAUCHER, dem Morbus NIEMANN - PICK, der Metachromatischen Leukodystrophie (= Sulfatidlipidose) und einigen Typen der Orthochromatischen Leukodystrophie zur großen Gruppe der Neurolipidosen. Den Namen "Gangliosid" prägte KLENK (1942) für Glykolipide, die Neuramin-

säure enthalten. Der Neuraminsäuregehalt unterscheidet Gangliosid von anderen kohlehydrathaltigen Sphingolipiden, wie zum Beispiel den Glukocerebrosiden, die sich bei der GAUCHER-schen Krankheit ansammeln.

Nach den neueren biochemischen Untersuchungen ist die bisher geübte, wenig zufriedenstellende Einteilung der sogenannten Familiären Amaurotischen Idiotie nicht länger haltbar. Die klassische infantile Form TAY - SACHS wird nach der von ihr gespeicherten Substanz als GM_2 - Gangliosidose bezeichnet. Der Enzymdefekt betrifft die Hexosaminidase A. Hinter der spätinfantilen Form BIELSCHOWSKY verbergen sich GM_1 - Gangliosidosen mit einem Defekt der Beta-Galaktosidase, vielleicht einige GM_2 - Gangliosidosen und frühe Fälle der Fettsäurestörungen. Auch der juvenilen Form BATTEN - SPIELMEYER - VOGT liegt wahrscheinlich eine Störung des Fettsäurestoffwechsels zugrunde. Die adulte Form KUFS ist chemisch noch nicht definiert worden. Der Gruppe der amaurotischen Idiotien wurden außerdem ehemals zugerechnet die kongenitalen Formen NORMAN und WOOD, die chemisch noch nicht definiert wurden sowie die kongenitale Form HAGBERG u.a., die eine GD_3-Gangliosidose. ist. Weiter gehören hierher die Generalisierte Gangliosidose (LANDING u.a.), die chemisch eine GM_1 - Gangliosidose darstellt und die Neuroviscerale Gangliosidose (JÖRGENSEN u.a.), die eine GM_3 - Gangliosidose ist.

Die Infantile Familiäre Amaurotische Idiotie TAY-SACHS ist eine autosomal - rezessive Stoffwechselerkrankung. Sie kann entsprechend ihrem biochemischen Defekt in folgende Formen unterteilt werden (HAGBERG, 197o):

1. Infantile Form A mit Defekt der Hexosaminidase A.
2. Spätinfantile und juvenile Form mit sehr mildem Defekt der Hexosaminidase A.
3. Infantile Form B ohne Defekt der Hexosaminidase A.
4. Infantile Form C mit Globosidspeicherung und Defekt der Hexosaminidase A und B.

Durch den beschriebenen Enzymdefekt kommt es zur Ablagerung von GM_2 - Gangliosid besonders im Nervengewebe. Die Folgen lassen sich nach einer initialen Phase normaler psychomotorischer Entwicklung feststellen. Sie bestehen in statomotorischem Entwicklungsrückstand, psychischem Abbau, Blindheit und Exitus letalis in der Decerebrationsstarre.

Die folgende Darstellung bezieht sich auf die klassische Form der Infantilen Amaurotischen Idiotie.

Die Krankheit beginnt in der Regel im 2. Trimenon zwischen dem 3. und 7. Monat, in 2o % der Fälle im 3. Trimenon. Sie tritt bei beiden Geschlechtern gleich häufig auf und bevorzugt ostjüdische Familien

(etwa 9o %). Zu Beginn stehen Verhaltensstörung, Verzögerung und Stillstand der körperlichen und geistigen Entwicklung sowie abnorme nervöse Reizbarkeit im Vordergrund:

Das bis dahin unauffällige Kind wird interesselos, verliert den Kontakt zur Umwelt, hört auf, Objekte zu fixieren, wirkt apathisch. Eine Inappetenz führt zur Inanition. Es kommt zur muskulären Hypotonie. Laute Geräusche führen zu einer "startle reaction".

Im weiteren Verlauf verlernt das Kind bereits erlernte statomotorische Fähigkeiten: Es kann sich nicht mehr hinsetzen, den Kopf nicht halten, ihn nicht heben. Auf die Phase der muskulären Hypotonie folgt eine Tonuserhöhung mit Rigor und Spastik sowie die Ausbildung von Kontrakturen. Gesteigerte Salivation und anfallsweises unmotiviertes Lachen und Weinen, suchende Augenbewegungen ohne Ziel kennzeichnen diese Periode. Schließlich treten fokale oder generalisierte Krampfanfälle auf. Perioden mit Fieber und Gewichtsverlust wechseln mit symptomärmeren ab. Inzwischen sind deutliche Veränderungen des Augenhintergrundes in Form grauweißer Maculaverfärbung aufgetreten. Nach genügend langem Verlauf findet sich der pathognomonische kirschrote Fleck. Besonders im 2. Krankheitsjahr macht sich eine zunehmende Kopfumfangsvergrößerung bemerkbar, die ihr Maximum etwa im 4. Krankheitsjahr erreicht. Mitunter sieht man eine Pubertas praecox sich entwickeln. Der Tod erfolgt im Zustand der Decerebrierungsstarre bei Ausfall der Saug- und Schluckreflexe, Verlust der Pupillenreaktion und Opticusatrophie.

Im EEG (COBB, 1964) finden sich nicht pathognomonische Veränderungen, deren Ausprägung abhängig vom Krankheitsstadium ist. Während im 1. Krankheitsjahr kaum Veränderungen beschrieben wurden, finden sich im 2. Krankheitsjahr amplitudenhohe, langsame Wellen und zahlreiche multifokale Spitzen. Bei weiterem Verlauf kommt es zu einer Abnahme von Amplituden und Häufigkeit der Spitzen.

PAMPIGLIONE und LEHOVSKY (1968) beschreiben die Entwicklung von EEG-Merkmalen bei 24 Kindern. Bei allen von ihnen wurde durch Hirn- bzw. Rectumbiopsie die Diagnose "Amaurotische Familiäre Idiotie" gestellt. In ihrem Krankengut zeigte sich, daß die Veränderungen abhängig waren vom Zeitpunkt, an dem die ersten klinischen Symptome beobachtet wurden. Alle Patienten zeigten eine generalisierte Verlangsamung mit o,5 bis 2/sec.-Wellen. Polyphasische Spikes wurden nur bei Kindern beobachtet, bei denen erste Symptome zwischen dem 2. und 1o. Lebensjahr aufgetreten waren; eine pathologische Reaktion bei langsamer Photostimulation nur bei Kindern mit Beginn der Symptome im Alter von 2 bis 4 1/2 Jahren.

Im Liquor cerebrospinalis findet sich gelegentlich ein erhöhter Eiweißgehalt. Im Blutserum sieht man anfangs eine Erhöhung der SGOT um das 2- bis 5-fache; später normalisiert sich der Wert. Die LDH ist erhöht, die Fructose -1- Phosphat-Aldolase vermindert. Eine Verminderung dieses

Fermentes in der Leber ist jedoch gegenüber dem Syndrom der Fructoseintoleranz nur mittelgradig vorhanden. Sie führt nicht zur Hypoglykämie bei Fructosezufuhr.

Die pathologisch - anatomischen Veränderungen sind abhängig von der Dauer der Erkrankung. Die Meningen können verdickt und fibrotisch sein; bei langem Krankheitsverlauf sind sie gelatinös und lassen zahlreiche Schaumzellen erkennen. Im ersten Krankheitsjahr findet man eine Hirnatrophie, die Oberfläche ist ledern, es zeigen sich weite Sulci und verschmälerte Gyri. Im 2. Krankheitsjahr nimmt das Hirngewicht zu. Besonders die Hemisphären sind verbreitert und vergrößert. Hirnstamm und Kleinhirn schrumpfen. Die Ventrikelgröße ist normal. Dauert die Erkrankung länger als 2 Jahre, kann das Hirngewicht um 5o % vermehrt sein; die Ventrikel werden durch die Vergrößerung der Hemisphären kleiner. Nach 4 Jahren Krankheitsdauer erfolgt keine Zunahme der Hirngröße mehr; gelegentlich sogar eine Schrumpfung durch die fibrotische Umwandlung des gliös durchsetzten Marks. Die weiße Substanz ist geschwollen, zu dem sie umgebenden Grau besteht keine scharfe Grenze. Das Hirngrau wirkt fester als normal. In der weißen Substanz finden sich besonders frontal und parietal kleinere Cysten.

Histologisch bietet sich folgendes Bild: Als Folge des Enzymmangels bleiben die von der Nervenzelle gebildeten Ganglioside in der Zelle

liegen. Dadurch sind die Ganglienzellen geschwollen, die Dendritenabgänge ballonartig aufgetrieben, der Kern randständig verdrängt, die Nisslsubstanz hat sich zurückgebildet. Ultrastrukturell erkennt man, daß die Speicherung in Form konzentrischer Lamellen, die von TERRY und WEISS "membranous cytoplasmatic bodies" (MCB) genannt werden, erfolgt. Die MCB haben o,5 bis 2,o Millimü Durchmesser. Sie bestehen zu 9o % aus Lipiden, zu 1o % aus Eiweiß. Ein Drittel bis die Hälfte der Lipide sind Ganglioside, etwa 2o % Phospholipide, 4o % Cholesterol. Die Gangliosidspeicherung erfolgt in Astrocyten, Endothelzellen, Pericyten, in den Makrophagen, die die cerebralen Blutgefäße umgeben und in den weichen Hirnhäuten. Besonders in der Nachbarschaft der veränderten Ganglienzellen findet eine Mikrogliaproliferation statt. Sekundär entwickelt sich eine Demyelinisierung. Neben abgebauten Markscheiden sieht man unauffällige Myelinstrukturen. An den ZNS-Veränderungen nimmt auch die Retina teil. Die Degeneration der Nervenzellen führt zu schmutzig - weißer Verfärbung des Augenhintergrundes. Die Nekrose der Nervenzellen in der Macula führt zum rötlichen Durchscheinen der Aderhautgefäße und damit zum roten Fleck.
Analoge Veränderungen finden sich im Plexus myentericus der Rectumschleimhaut.

Ausführliche histochemische Befunde referieren SCHETTLER und KAHLKE (vergl. besonders Tab. 2 und 3, Seite 226). Biochemische Befunde und Ergebnisse der Lipidanalyse des Gehirns sind bei SCHETTLER

und KAHLKE sowie A. SAIFER wiedergegeben.

Vom Bild der klassischen infantilen Amaurotischen Idiotie weichen die übrigen Formen in manchen Punkten ab. Hier soll nur auf Besonderheiten des klinischen Bildes eingegangen werden.

Kongenitale Form NORMAN-WOOD, EBSTEIN, HAGBERG:

Die ersten Krankheitszeichen sind bei Geburt vorhanden oder treten in den ersten 2 - 4 Lebenswochen (selten etwas später) auf. Das Kind zeigt klinisch eine Störung der Atmung mit Apnoezuständen, Saug- und Schluckstörungen bei gehäuftem Erbrechen. Der Muskeltonus ist erhöht, es treten generalisierte oder fokale, tonische oder klonische Krämpfe auf, die durch Geräusche auszulösen sind. Opticusatrophie und Pigmentdegeneration der Retina werden beobachtet. Das Liquoreiweiß ist vorübergehend erhöht (HAGBERG et al., 1965, zit. SCHETTLER und KAHLKE). Die Hirnkammern sind deutlich erweitert (vergl. SCHETTLER und KAHLKE, FORD, M. BERGENER und F.K. JUNGKLASS).

Spätinfantile Form BIELSCHOWSKY:

Sie beginnt zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr und verläuft im Gegensatz zu der konnatalen und infantilen Form protrahiert nur selten kürzer als 2 Jahre. Eine Bevorzugung der jüdischen Rasse findet sich nicht. Im Unterschied zur TAY-SACHS-schen Krankheit steht der geistige Abbau mit Sprachverlust im Beginn der Erkrankung. Später folgt die motorische Störung in Form cerebellarer Ataxie und extrapyramidalem Rigor. Bei vorherrschenden Myoklonien muß eine progressive Myoklonuskörperchenkrankheit (UNVERRICHT-LUNDBORG) ausgeschlossen werden. SEITELBERGER (1966) diskutiert Beziehungen zur progressiven Myoklonusepilepsie. Die Differentialdiagnose wurde zuletzt von DIEBOLD et al. dargestellt. Krämpfe treten erst präfinal auf. Der Augenhintergrund kann unauffällig sein oder eine Retinitis pigmentosa zeigen.

Die juvenile Form BATTEN, SPIELMEYER, VOGT:

Sie beginnt zwischen dem 5. und 7. Lebensjahr; selten vor dem 4. oder nach dem 1o. Lebensjahr. Die ersten Symptome werden häufig gegen Ende des ersten Schuljahres gesehen. Sie verläuft protrahiert wie die spätinfantile Form. Im Vordergrund der Symptomatik steht der Visusverlust. Im Gegensatz zur infantilen Form sind hier Stäbchen und Zapfen zusätzlich zu den Ganglienzellen der Retina befallen (FORD).

Einzelheiten von 12o Patienten sind in der großen Übersicht von SJÖGREN (1931) mitgeteilt. Anfangs finden sich gelbbraune Veränderungen des Augenhintergrundes. Eine Opticusatrophie, Retinitis pigmentosa und hintere corticale Katarakte ergänzen möglicherweise das Bild. Innerhalb weniger Jahre kann der Visus bis auf Konturensehen abnehmen. Gleichzeitig mit der Sehstörung schreitet der dementielle Abbau fort. Extrapyramidal motorische Zeichen, Artikulationsstörung, Gangstörungen, cerebrale oder cerebellare Ataxie folgen. Zwischen dem 1o. und 12. Lebensjahr treten erstmals Grand-mal-Anfälle auf, die bis zum Tode wiederkehren. Der Patient stirbt atrophiert mit schweren Kontrakturen und allgemein gesteigerten Reflexen. Auffallend ist, daß auch bei Heterozygoten ein hoher Anteil vacuolisierter Lymphozyten gefunden wird. Eine Aminoacidurie (Carnosin, Anserin, Histidin, 1-methyl-Histidin) soll bei gesunden Familienangehörigen (Heterozygoten ?) vorkommen, bei Patienten mit neurologischen Symptomen fehlen (FORD, 196o).

Die adulte Form KUFS:

Sie beginnt erst nach der Pubertät zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr und verläuft chronisch mit schubweisen Exacerbierungen. Augensymptome fehlen häufig. Extrapyramidale Zeichen werden beobachtet. Der langsame Verlauf mit dementiellem Abbau, gelegentlich paranoide, gelegentlich

katatone Symptome führt oft zu Fehldeutungen (M. BERGENER und F.K. JUNGKLASS s.o.). Krämpfe und pseudobulbäre Symptome treten präfinal auf.

Vollständigkeitshalber soll an dieser Stelle die neuroviscerale (generalisierte) Gangliosidose erwähnt werden. Unter dieser Überschrift werden bislang noch Krankheitsbilder zusammengefaßt, deren biochemische Charakteristika nicht endgültig feststehen. Hierher gehören:

" Familial Neurovisceral Lipidosis": LANDING et al. (1964)

" HURLER - Variante ": CRAIG et al. (1959) zit. J. SPRANGER et al.

" TAY-SACHS Disease With Visceral Involvement": NORMAN et al. (1959; 1964).

" Generalized Gangliosidosis": O'BRIEN (1965).

" Systemic Late-Infantile Lipidosis": GONATAS und GONATAS (1965).

" Biochemically Special Form of Infantile Amaurotic Idiocy": JATZKEWITZ und SANDHOFF (1963).

Bei allen Krankheiten werden Ganglioside im ZNS und in den inneren Organen gespeichert. Die Lokalisation der Speicherung, der klinische Verlauf und Enzymuntersuchungen erlauben 2 Unterformen der GM_1 - Gangliosidose zu unterscheiden: Die frühinfantile Form beginnt im ersten Lebenshalbjahr und führt innerhalb von 2 Jahren zum Tode.

Befallen sind Leber, Milz, Wirbelsäule und obere Extremitäten. Es entsteht das Bild des "Pseudo-HURLER". Biochemisch liegt ein Defekt dreier Isoenzyme A, B und C vor.

Eine spätinfantile Verlaufsform beginnt mit 2 - 4 Jahren und zeigt einen protrahierten Verlauf. Wir finden überwiegend cerebrale Gangliosidspeicherung und einen Defekt des Isoenzyms A (PILZ, 197o).

Neben den Lokalsymptomen steht bei beiden Unterformen eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung. Mitunter zeigt die Macula den bekannten kirschroten Fleck.

Die Mucopolysaccharidose HURLER, bei der Gangliosidspeicherung im ZNS auftritt, soll hier nicht weiter besprochen werden. Der äußere Aspekt der Kinder, ihr Minderwuchs, evtl. Skelettveränderungen und die abnorm hohe Ausscheidung saurer Mucopolysaccharide im Harn erlauben eine differentialdiagnostische Abtrennung.
Fehlt bei sonst vergleichbarer Symptomatik die erhöhte Urinausscheidung saurer Mucopolysaccharide, dürfte das Krankheitsbild am ehesten einem von SPRANGER u.a. (1968) als "Intermediärgruppe" bezeichneten Sammeltopf zuzuordnen sein, zu dem sie die Lipomucopolysaccharidose, die Pseudopolydystrophie, die generalisierte Gangliosidose (s.o.) und die

von AUSTIN (1965) und THIEFFRY et al. (1967) beschriebene Sonderform der metachromatischen Leukodystrophie rechnen.

Die myoklonischen Varianten der Familiären Amaurotischen Idiotie:

SEITELBERGER (1962) und SEITELBERGER et al. (1966) beschreiben eine myoklonische Variante der AI und diskutieren die Beziehungen zwischen der AI und der Progressiven Myoklonuskörperchenepilepsie (z.B. Typ UNVERRICHT, Typ LUNDBORG). Hinweisend mag die Beobachtung von DE VRIES und AMIR (zit. DIEBOLD u.a., 1968) gewesen sein, die außer einer neuronalen, gangliosidfreien Lipidose Myoklonuskörperchen vom Protein-Typ im Gegensatz zur Myoklonusepilepsie, die Körperchen vom Mucopolysaccharid-Typ zeigt, fanden. In jüngerer Zeit haben DIEBOLD et al. zusammenfassend über die myoklonischen Varianten der A.I. berichtet. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Myoklonien offenbar nicht fakultatives Randsymptom sind, sondern das konstituierende Zentralsymptom darstellen. Die myoklonischen Formen der FAI stellen vermutlich genetisch verankerte Varianten der Sphingolipidosen dar. Neben Familien mit Myoklonien bei AI stehen solche ohne Myoklonien. Beide Varianten treten höchstens ausnahmsweise in derselben Familie auf (2 fragliche Diskordanzen gegenüber 26 konkordanten Fällen). Sowohl von der spätinfantilen als von der juvenilen und adulten Form der FAI werden myoklonische Varianten beschrieben.

Gegenüber den myoklonfreien Verläufen der AI fällt auf, daß bei den myoklonischen Varianten besonders der spätinfantilen und juvenilen Form relativ häufig Anfallsleiden in der engeren und weiteren Verwandtschaft vermerkt sind (Literatur s. DIEBOLD et al., 1968). Die spätinfantile, juvenile und adulte Form der myoklonischen Varianten der AI zeigen unterschiedliche Bevorzugung bestimmter Symptomengruppen: Extrapyramidal motorische Symptome stehen bei der spätinfantilen Form im Hintergrund; bei der juvenilen Form sind es zusätzlich ophthalmologische Befunde. Die Pigmentdegeneration der Retina wird bevorzugt bei der juvenilen Form, die Opticusatrophie bei der spätinfantilen beobachtet. Die präfinale Demenz ist hochgradig bei der spätinfantilen und juvenilen Form, leicht bis mittelgradig bei der adulten Form. Hier stehen cerebellare Manifestationen im Vordergrund, während epileptische nur am Rande vorkommen. Interessant und differentialdiagnostisch helfend ist auch die Lokalisation der Myoklonien. Bei der spätinfantilen Form sind besonders Gesicht, Arme und Beine proximal und distal betroffen, bei der juvenilen Form Gesicht und distale Extremitäten, bei der adulten Form häufig nur Gesicht und Hals (vergl. Tabelle 1).
Die Differentialdiagnose gegenüber den autosomal rezessiven Formen der progressiven Myoklonusepilepsie (Typ UNVERRICHT, Typ LUNDBORG) ist für die spätinfantile Form schon durch das frühere Erkrankungsalter meist gut möglich. Auch treten cerebellare und ophthalmologische Symptome auf, die bei der progressiven Myoklonusepilepsie meist fehlen. Schwieriger ist die Differentialdiagnose gegenüber der juvenilen Form. Hier hilft meist die epileptische Erstmanifestation bei der AI weiter.

Tabelle 1: Myoklonische Varianten der sogenannten Amaurotischen Idiotie.

Symptome	Spätinf.	Juven.	Adult.
cerebellare Symptome	++	+	+++
extrapyramidale Sympt.	(+)	(+)	-
pyramidale S.	+	(+)	+
Krämpfe	++	++	(+)
Myoklonien	Gesicht, Arme, Beine prox.u.dist.	Gesicht, dist. Extr.	Gesicht, Hals
Visusverlust	-	+	-
Opticusatrophie	+	-	-
Pigmentdegen. d. Retina	-	+	-
präfinale Demenz	++	++	+
Anfallsleiden i.d.Familie	++	++	-

c. Besprechung der eigenen Beobachtung im Zusammenhang mit Literaturangaben: (s. besonders F.R. FORD, 1960; G. SCHETTLER und W. KAHLKE, 1967; W. CATEL, zit. SCHETTLER und KAHLKE, 1967; R.T.C. PRATT, 1967:

Tabelle 2:

Vergleich:	Literatur / eigener Fall	
Beginn i. 2.-4. Lebensjahr	+	+
Verlauf mindest. über 2 Jahre	+	+
Keine Bevorzugung d. jüd. Rasse	+	+
Familiäres Auftreten	+	+
Verhalten:		
Teilnahmslosigkeit	+	+
Unmotiviertes Weinen und Lachen	+	+
Abnorme nervöse Reizbarkeit	+	+
Startle -reaction	+	k.A.+)
Klinisch:		
Dystrophie	+	+
Stato-motorischer Entwicklungsknick	+	+
Atrophische Muskulatur	+	+
Neurologisch:		
Psychomotorische Anfälle	+	+
Sprachverlust	+	+
Fortschreitende Demenz	+	+
Muskelatonie im Anfangsstadium	+	+
Hyperreflexie	+	+
Cerebellare Gang- u. Standataxie	+	+
Extrapyramidaler Rigor im weiteren Verlauf	+	+
Spastische Lähmungen	+	+
Kontrakturen	+	+

+) k.A.

Fortsetzung Tabelle 2:

Vergleiche:	Literatur	eigener Fall
Neurologisch:		
Kloni	+	+
Positiver Babinski	+	+
Myoklonien des Gesichtes, der Extremitäten proximal u. distal	+	+
Schädelvergrößerung	+	-
Sehstörungen	+	+
Papillenatrophie	+	+
Ausfall der Saug- u. Schluckreflexe	+	+
Dezerebrierungsstarre	+	+
Generalisierte große Krampfanfälle	+	+
Laborbefunde:		
Vakuolisierte Lymphozyten	+	k.A.
Erniedrigung der Serum-Fructose-1-Phosphat-Aldolase	+	k.A.
LDH erhöht	+	k.A.
SGOT erhöht	+	k.A.
EEG: allgemeine Verlangsamung, Krampfpotentiale, Spike-Waves-Komplexe	+	+
Erweitertes Ventrikelsystem im Pneumenzephogramm	-	+
Histologisch:		
Ganglienzellen geschwollen	+	+
Dendritenanfänge ballonähnlich aufgetrieben	+	k.A.
Zytoplasma PAS-positiv	+	+
Mikrogliaproliferation	+	-
Sekundäre Demyelinisierung	+	k.A.

d. Diskussion.

Das dargestellte Krankheitsbild zeigt gegenüber den Literaturangaben zur spätinfantilen Form der amaurotischen Idiotie eine Reihe von Auffälligkeiten:

1. Eine Familiarität fehlt.
2. Die Krankheit beginnt mit Krämpfen, die sonst in der Regel erst präfinal beobachtet werden. Nach fast 2-jährigem Verlauf treten generalisierte Myoklonien in den Vordergrund.
3. Vom Beginn der ersten Symptome bis zum Tode vergeht die recht lange Zeit von 5 3/12 Jahren.
4. Eine abnorme Reizbarkeit im Beginn der Erkrankung fehlt ebenso wie eine Zunahme des Schädelumfangs und der Ventrikelweite.
5. Cerebellare Symptome (Stand- und Gangataxie), die besonders bei adulten Formen beobachtet werden, stehen im Vordergrund.
6. Sprachstörungen und geistiger Abbau werden erst nach 2-jährigem Verlauf bemerkt.

Hingegen finden sich weitgehende Parallelen zur Darstellung von M. RICHARDSON und H. BORNHOFEN.

Bei beiden Patienten beginnt die Krankheit mit cerebralen Anfällen (große Anfälle mit 3 6/12 Jahren bzw. psychomotorische Anfälle mit 2 6/12 Jahren). Bis zum Exitus letalis vergehen bei beiden 5 - 6 Jahre.

Das freie Laufen sistiert bei beiden Patienten nach 1 1/2-jährigem Krankheitsverlauf. Nach 3 Jahre langem Verlauf stehen pausenlose Myoklonien während des Tages im Vordergrund; beide Kinder zeigen eine Opticusatrophie zu dieser Zeit. Der Verlust der spontanen Sprache tritt bei S.N. nach einem 1 1/2-jährigen, beim Patienten von RICHARDSON und BORNHOFEN nach 3-jährigem Verlauf ein. Der Umweltkontakt fehlt bei S.N. nach 3 Jahre langem, beim Patienten von RICHARDSON und BORNHOFEN nach 5 1/2 Jahre langem Verlauf. Im Gegensatz zu S.N. stehen beim Patienten von RICHARDSON und BORNHOFEN Stand- und Gangataxien nicht im Vordergrund.

Das Krankheitsbild bei S.N. wird somit als myoklonische Variante der spätinfantilen Form der sogenannten Amaurotischen Idiotie einzuordnen sein. Die genetische Sonderstellung der myoklonischen Varianten der Amaurotischen Idiotie haben DIEBOLD u.a. 1968 herausgestellt. Nach RICHARDSON und BORNHOFEN (1968) handelt es sich bei dieser Gruppe der cerebralen Lipidosen um Fälle ohne Gangliosidspeicherung im Gehirn. Leider fehlt in dem von uns vorgestellten Falle eine Typisierung der Speichersubstanz.

II. Dysmyelinogene Form der Orthochromatischen Leukodystrophie (ALEXANDER - WOHLWILL).

a. Frank B., geb. am 1.7.1962, gestorben 21.2.1966:

Familienanamnese: Unauffällig.

Eigene Anamnese: Hyperemesis der Mutter während der gesamten Schwangerschaft. 7 - 8 Wochen vor der Geburt sei die Mutter gefallen. Eine danach aufgetretene Schmierblutung habe der Arzt mit Hormonspritzen behandelt. 5. Lebendes von 6 Kindern. Geburtsgewicht 3.5oo g; leichte postpartale Zyanose bei Nabelschnurumschlingung.

Frühkindliche Entwicklung: Lachen mit 4 - 5 Wochen, Sitzen mit 1o Monaten. Nach Behandlung einer Rachitis Stehen mit einem Jahr. (Ab 4. Woche Vigantolgaben; Gesamtdosis unbekannt. Im Oktober 1963 eine Vigantol forte -Injektion).

Die Erkrankung beginnt im Juli 1964 im Alter von 2 Jahren. 14 Tage nach Abklingen einer sonst unauffälligen Masernerkrankung schielt das Kind, läuft mit angewinkelten Armen, gesenktem Kopf und innenrotierten Füßen. Es wächst nicht mehr, trinkt viel, läßt viel Urin. Verlangsamung der geistigen Entwicklung.

November/Dezember 1964: Behandlung wegen Bronchopneumonie in einem auswärtigen Krankenhaus.

Befunde: Alter 2 3/12 Jahre, Körperlänge 83 cm (unterhalb P_3), Gewicht 1o,4 kg (etwa P_{1o}), Kopfumfang 52 cm (+ 2 cm), Skoliose der unteren BW und oberen LWS.

Dezember 1964: Bei Mumps und 38 Grad Temperatur krampfartiges Zittern des gesamten Körpers, heftiges gellendes Schreien.

Ende Januar 1965: Wegen unsicherem Gang ambulante krankengymnastische Behandlung. Das Kind spricht erste Worte, versteht angeblich alles, spielt mit den Geschwistern.

März 1965: Nach heftigem Erbrechen klinische Behandlung.

Befunde: Körperlänge 85 cm (unterhalb P_3), Kopfumfang 53 cm (+ 3 cm), starke Exsikkose. Großer, nach hinten ausladender Kopf, schlaffe, nach vorne gebeugte Haltung.

Laborbefunde: Knochenkernentwicklung röntgenologisch im Normbereich. Untersuchung auf Toxoplasmose: Sabin-Feldman-Titer 1:16, KBR negativ. Blutbild, Urin, Untersuchung auf Phenylketonurie und Lues unauffällig. IV-Pyelogramm o.B.

Verhalten: Bei Krankenhausentlassung nimmt das Kind Kontakt auf, gibt auf Aufforderung die Hand, ißt, spielt mit der Puppe und lacht.

Mai 1965: Klinische Behandlung wegen erneuter Appetitlosigkeit, Erbrechen und Gewichtsabnahme. Gewicht 8,7 kg (unterhalb P_3). Die Flüssigkeitsausscheidung ist gegenüber der Zufuhr stark vermehrt; genaue Bilanzen wurden nicht durchgeführt.

Oktober 1965: Mehrere Krampfanfälle, zuletzt mit 2-tägiger Bewußtlosigkeit. Blutbild, Blutzucker und Serumkalzium unauffällig.

Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar vom 15.11.65 - bis 21.2.1966:

Befunde: Alter 3 4/12 Jahre; Körperlänge 85 cm (unterhalb P_3), Gewicht 8,1 kg (unterhalb P_3), Kopfumfang 52 cm (+ 2 cm).

Klinisch: Generalisierte Hypertrichose besonders der Stirn- und Wangengegend, stark entwickelte Wimpern und Augenbrauen. Sehr schlaffe Bauchdecken, stehende Bauchhautfalten.

Psychomotorisch: Retardiert.

Augenhintergrund: Stauungspapille rechts von 3, links von 2 Dioptrien.

Laborbefunde: Differentialblutbild sowie Serum-Calcium, Phosphor, Phosphatase: unauffällig. Auf der Röntgenaufnahme des Schädels angedeutete Nahtdehiszenz.

Echoenzephalogramm: Erweiterung des 3. Ventrikels auf 1,2 cm, Hirnmanteldicke 2,4 bzw. 1,8 cm.

EEG: Bei sonst altersgemäßer Thetaaktivität fronto-präzentral beiderseits intermittierende Deltawellen in Gruppen und Folgen, rechts deutlicher als links.

Verlauf: Unter dem Verdacht auf einen raumfordernden Prozeß wird in der Neurochirurgischen Universitätsklinik eine Ventrikulographie durchgeführt, bei der kein Tumor nachgewiesen werden konnte. Wegen eines zunehmenden Hydrozephalus internus ohne nachgewiesene Abflußbehinderung erfolgt Einlage eines Spitz-Holter-Ventils.
Nach der Operation deutlicher Rückgang des Hirndruckes. Das Kind hebt wieder den Kopf aus Bauchlage, stützt sich auf beide Arme, stemmt den Oberkörper von der Unterlage ab, zieht sich am Gitter hoch und läuft im Bett umher. Es nimmt jetzt Kontakt zu anderen Kindern auf, sitzt selbständig und ißt. Die Stauungspapille bildet sich zurück.
Im EEG nur geringe Befundänderung.

2. Januarhälfte 1966: Zunehmende Verschlechterung des Zustandes. Das Kind wird kraftlos und apathisch; die Stauungspapille tritt wieder auf. Gehäuftes Erbrechen. Ein Wechsel des Spitz-Holter-Ventils bringt keine Besserung. Wegen einer erstmals festgestellten Linksverschiebung der Mittellinienstrukturen im Echoenzephalogramm um 5 mm wird eine linksseitige Karotisangiographie durchgeführt. Sie bietet keinen pathologischen Befund. Einen Tag später kommt der Junge unter dem Bild der zentralen Atemlähmung ad exitum.

EEG-Verlauf:

3 4/12 Jahre (18.11.1965): (Geöffnete Augen). Bei sonst altersgemäßer Thetaaktivität in allen Ableitungen überlagernde Betawellen. Intermittierend fronto-präzentral beiderseits monomorphe Deltawellengruppen hoher Amplitude, die deutlich rechts überwiegen.

3 4/12 Jahre (19.11.1965): Keine neuen Gesichtspunkte.

3 5/12 Jahre (1o.12.1965): (Geöffnete Augen). Nur auf kurzen Strecken altersgemäße Thetaaktivität. Sehr zahlreich auftretende generalisierte Betawellen niedriger Amplitude mit einer Frequenz von mehr als 2o/sec. Die bekannten, annähernd monomorphen, rechtsbetonten Deltawellengruppen und -folgen dehnen sich heute auch auf die übrigen Ableitungspunkte aus.

3 7/12 Jahre (1o.2.1966): (Geöffnete Augen). Keine neuen Gesichtspunkte.

Die pathologisch - anatomische Untersuchung (Pathologisches Institut Homburg/Saar - 83/66; Direktor: Prof.Dr. DHOM; Institut für Hirnforschung der Universität Tübingen - 765/66 - Direktor: Prof. Dr. J. PEIFFER) zeigt makroskopisch einen diffusen, kleincystischen Entmarkungsprozeß; histologisch das Bild einer Leukodystrophie vom Typ ALEXANDER mit ROSENTHAL' schen Fasern.

Epikrise:

Frank B. stammt aus einer cerebral unauffälligen Familie. Nach postpartaler Cyanose verlief die frühkindliche Entwicklung nicht sicher verzögert.

Mit 2 Jahren erste Krankheitssymptome im Anschluß an eine Masernerkrankung, ohne daß akut Anzeichen für eine Masern-Enzephalitis bestanden hätten. Trotzdem werden psychomotorische Entwicklungs-

verlangsamung, Strabismus, Polydipsie und Polyurie ursächlich auf eine cerebrale Mitbeteiligung bei Masern bezogen. Tremor und Gangunsicherheit, die im Gefolge einer Mumpsinfektion auftreten, werden entsprechend eingeordnet.

Gegen Ende des 3. Lebensjahres sistiert die psychomotorische Entwicklung völlig. Die Körperlänge liegt jetzt außerhalb der 3. Perzentile. Es treten Phasen mit Inappetenz und Erbrechen auf, die zu starker Gewichtsabnahme führen (Körpergewicht außerhalb der 3. Perzentile). Neben einem Makrozephalus findet sich ein Hydrozephalus. Im 4. Lebensjahr werden Hirndruckzeichen beobachtet, die durch Behandlung mit einem Spitz-Holter-Ventil vorübergehend zu bessern sind. Der Junge stirbt mit 3 1/2 Jahren nach 1 1/2-jährigem Krankheitsverlauf.

Vermutungsdiagnose: Zustand nach (Masern ?, Mumps ?) - Enzephalitis mit Makro-Hydrozephalus, psychomotorischem Entwicklungsstillstand, Tremor, Ataxie und Kachexie.

Pathologisch - anatomische Diagnose: Megalenzephale Leukodystrophie (ALEXANDER, WOHLWILL).

b. Literatur.

Megalenzephale Leukodystrophie (ALEXANDER, WOHLWILL).

Synonyme: Progressive Fibrinoid Degeneration of Fibrillary Astrocytes Associated with Mental Retardation in an Hydrocephalic Infant (ALEXANDER).

Megalencephalopathie with Hyaline Pan - Neuropathie (FORD).

Dysmyelinogene Leukodystrophie (WOHLWILL).

Leukodystrophie mit ROSENTHAL'schen Fasern (HALLERVORDEN)

Hyaline Panneuropathie (CROME).

Es handelt sich um eine autosomal - rezessive (PRATT) Stoffwechselstörung der Spongioblasten mit Glykolipidablagerungen im ZNS. Sie führt im frühen Kindesalter zu psychomotorischer Entwicklungsstörung, Megalenzephalie und gelegentlich zu Hydrozephalus internus.

Pathologisch - anatomisch findet man eine Hirnvergrößerung und Zunahme des Hirngewichtes. Sie betrug im Fall ALEXANDER 24 %, CROME 47 %, WOHLWILL 46 % und bei STEVENSON und HOGEL 52 %.

In der weißen Substanz kommt es zur Höhlenbildung besonders frontal und parietal, die Ventrikel erweitern sich. Myelinscheiden und Achsenzylinder degenerieren, Nervenzellen gehen zugrunde. Man findet eine allgemeine Gliose (FORD). Subpial, perivaskulär und zum Teil im Zytoplasma der Astrozyten sieht man eosinophile, hyaline Strukturen, sogenannte ROSENTHAL -"Fasern".
Es handelt sich hierbei nicht um echte Fasern, sondern um eine Anhäufung osmiophilen Materials im interfilamentären Grundzytoplasma mit Fragmentation und granulärem Zerfall der Filamente (SCHLOTE, 1966, II). Chemisch handelt es sich um Proteine, fakultativ um Kohlehydrate, später auch um Lipide.

Die Vorgänge entsprechen den Kriterien einer Speicherkrankheit (vergl. VOGEL u. HALLERVORDEN, 1963). Der zugrundegehende Zelltyp besteht aus Spongioblasten, ist aber ein pathologischer Zelltyp, faserreich, ohne Analogien zur Embryonalentwicklung. Die subependymale Glia ist der Ausgangsort, das Ausgangsgewebe für die Spongioblasten (auch Spongioblastome). In ihnen ist die myelinbildende Potenz der Gliazellen erhalten geblieben.

Es gibt auch Erkrankungen, bei denen Spongioblasten mit ROSENTHAL-Fasern im zentralnervösen Gewebe fernab der Ventrikel gefunden werden. (SCHLOTE, 1966, I):

a) Dysspongioblastome (= zentrale Neurofibromatose BIELSCHOWSKY).

b) Megalenzephale Leukodystrophie.

c) Chronisch produktive Enzephalitis.

d) Hirndruck.

e) Meningitis (VOGEL u. STEVENSON).

Die unter a) und b) genannten Krankheitsbilder betrachtet man als anlagebedingte Fehlbildungen, die chronisch produktive Enzephalitis führt zu einer sogenannten Reizspongioblastose. Darunter versteht man die Tatsache, daß ausdifferenzierte Oligodendrozyten sich unter bestimmten Bedingungen (z.B. Reizen) zurückverwandeln können in unreife, markscheidenbildende Vorstufen (ORTHNER, 1964).

Die histologischen Befunde sprechen dafür, daß in den ventrikelferneren Gebieten die Spongioblasten aus Astrozyten bestehen.

VOGEL und HALLERVORDEN (1963) bestreiten diesen Weg, da Astrozyten eine andere Form der Degeneration, nämlich eine amöboide Transformation der Zellkörper zeigen.
Vielmehr proliferieren undifferenzierte embryonale Spongioblasten bei verschiedensten Reizen (s.o.). Die Fasern degenerieren zu "ROSENTHAL - Fasern", denn es kommt nicht zur Bildung einer regelrechten Myelinisationshülle, wenn der Kontakt mit dem Achsenzylinder fehlt. Eine solche Myelinisationshemmung ist nur möglich in den Gebieten, die erst nach der Geburt myelinisiert werden. Der Zustand, daß Myelinscheiden (immer noch) fehlen, bildet einen ständigen Reiz für Myelinisierungsversuche (VOGEL u. HALLERVORDEN).

Klinik:

Die ersten Krankheitszeichen treten meist im Säuglingsalter auf (nach ALEXANDER innerhalb Monaten, nach CROME und SCHOCHET mit 4 Monaten, nach WOHLWILL können sie bei Geburt vorhanden sein). Aber auch ein später Beginn ist beschrieben worden (STEVENSON u. Mitarb.: Beginn mit 7 Jahren, mit 15 Jahren verstorben). Meist fällt sehr frühzeitig der vergrößerte, nach hinten ausladende Kopf auf. Die Kinder lernen nicht oder nur unvollständig den Kopf zu heben. Etwaige Entwicklungsfortschritte sistieren mit einem halben Jahr. Überwiegend wird eine

psychomotorische Entwicklungsverzögerung festgestellt; hingegen lernte das von WOHLWILL vorgestellte Kind mit 2 Jahren noch laufen. Gelegentlich berichten die Autoren über Schrei- und Brechattacken (ALEXANDER, WOHLWILL). Hirndruckzeichen werden in der Regel verneint. Die Ventrikel sind bei Pneumencephalographie meist nur gering oder mäßig erweitert. ALEXANDER fand ein Cavum septi pellucidi. Der Liquor ist zellfrei und hat eine leichte Eiweißerhöhung (CROME: 2o - 64 mg%, ALEXANDER: 3o mg%). Krämpfe traten zu Beginn der Erkrankung bei CROME auf, im weiteren Verlauf bei SCHOCHET. ALEXANDER berichtet über einen präfinalen Halbseitenkrampf, VOGEL und HALLERVORDEN erwähnen terminal generalisierte Krämpfe. Die meisten Anfälle sind Herdanfälle oder Grand-mal-Anfälle.

Neurologisch ist ein positiver einseitiger oder beidseitiger Babinski'scher Reflex zu vermerken. Im fortgeschrittenen Stadium gesellen sich zu der Imbezillität oder Idiotie ein zunehmender Rigor und eine Opisthotonusstellung. Der Exitus letalis erfolgte mit 8 Monaten bei dem Patienten von SCHOCHET, mit 2 2/12 Jahren bei dem Patienten von CROME, mit 15 Monaten bei ALEXANDER, mit 2 9/12 Jahren bei WOHLWILL, mit 7 bzw. 15 Jahren bei STEVENSON. Der Verlauf ist afebril, solange keine interkurrenten Erkrankungen hinzutreten. Im Fall von SCHOCHET wurde ein Holter-Ventil eingelegt.

Die Kopfumfangmaße wurden von CROME bei einem 2 2/12 Jahre alten Kind mit 53,7 cm, von SCHOCHET bei einem 6 Monate alten Kind mit 53,5 cm, von ALEXANDER bei einem 15 Monate alten Kind mit 50 cm, von WOHLWILL bei einem 2 9/12 Jahre alten Kind mit 53,5 cm angegeben.

c. Vergleich der eigenen Beobachtung mit Literaturangaben (siehe Literaturverzeichnis):

Tabelle 3:

Vergleich	Literatur	eigener Fall
Beginn meist im Säuglingsalter	+	-
Klinisch: Vergrößerter, nach hinten ausladender Kopf	+	+
Imbezillität	+	+
Psychomotorische Entwicklungsverzögerung	+	+
Afebriler Verlauf	+	+
Schrei- und Brechattacken	+	+
Krämpfe	+	+

Fortsetzung Tabelle 3:

Vergleich	Literatur	eigener Fall
Neurologisch:		
Ein- oder beidseitig positiver Babinski	+	-
Hirndruckzeichen	-	+
Rigor	+	-
Opisthotonus	+	-
Labor:		
Pneumencephalogramm: Gering bis mäßig erweiterte Ventrikel	+	+
Liquor zellfrei	+	-
Leichte Eiweißerhöhung im Liquor	+	-
Pathologisch-anatomisch:		
Hirnvergrößerung	+	-
Zunahme des Hirngewichtes	+	-
Höhlenbildung in der weißen Substanz besonders frontal und parietal	+	+

Fortsetzung Tabelle 3:

Vergleich	Literatur / eigener Fall	
Pathologisch-anatomisch:		
Erweiterung der Ventrikel	+	+
Degeneration von Myelinscheiden u. Achsenzylinder	+	+
Allgemeine Gliose	+	+
Eosinophile, hyaline Strukturen im Zytoplasma der Astrozyten	+	+

d. Diskussion

Der dargestellte Krankheitsverlauf weicht in verschiedenen Punkten von den Literaturangaben ab.

Der Beginn liegt mit 2 Jahren jenseits des bevorzugten Säuglingsalters. Die anamnestische Angabe einer postpartalen Zyanose und besonders eine die Krankheit einleitende Masernerkrankung ließen den Verdacht auf einen selbständigen, progredienten Hirnprozeß nicht aufkommen. Die vordergründige kausale Verknüpfung der Symptome mit einer subklinisch abgelaufenen Enzephalitis bei Masern ist offenbar falsch gewesen. Es bleibt allerdings zu fragen, ob eine Masern-Encephalitis in der Lage wäre, einem latenten zerebralen Abbauprozeß zur Manifestation zu ver-

helfen oder ihn mindestens derart zu aktivieren, daß durch die interkurrente Erkrankung der Zeitpunkt bestimmt wird, zu dem der Prozeß klinisch manifest wird.

Wenn man von den oben zitierten Befunden von SCHLOTE (1966, I) ausgeht, wäre zu fragen, ob eine angenommene Masern-Enzephalitis in unserem Fall in der Lage ist, die Leukodystrophie zu verursachen. Eine Beantwortung dieser Frage ist aus der Literatur nicht zu ersehen. Einzig STEVENSON und VOGEL (1952) erwähnen, daß ihr Patient mit 5 Monaten eine " an Enzephalitis erinnernde Erkrankung " durchgemacht hat; diese Erkrankung stand am Beginn der klinischen Symptomatik.

Die Kopfumfangsvergrößerung kann diskret sein, wie aus den Literaturangaben hervorgeht. Auch bei nur geringgradig vermehrtem Schädelumfang (in unserem Fall 2 cm) ist an die Diagnose megalenzephale Leukodystrophie zu denken.

Im Vordergrund unseres Falles stehen Schrei- und Brechattacken und sonstige Zeichen erhöhten Schädelinnendrucks. Diese Beobachtung wurde bisher in der Literatur nicht erwähnt. Ein solcher Verlauf erweitert die differentialdiagnostischen Überlegungen um den großen Sektor der raumfordernden intrazerebralen Prozesse.

III. Subakute, nekrotisierende Enzephalopathie LEIGH.

a. Gaby C., geb. 22.6.1961; gestorben 1o.11.1965.

Familienanamnese: Zwei Schwestern des Kindes - geboren 1959 und 1967 - sind gesund. Die Mutter hatte weder Fehl- noch Totgeburten; der Vater stammt aus der Ukraine.

Eigenanamnese: Gaby wird als 3. Kind im Privathaus nach 2-stündiger Geburtsdauer aus Schädellage termingemäß mit einem Gewicht von 3.76o g geboren. Nach der Geburt ist das Kind zyanotisch und wird assistiert beatmet. Die frühkindliche Entwicklung ist verzögert: Im Alter von 2 Jahren und 2 Monaten kann das Kind nicht alleine stehen und laufen.

Die Erkrankung beginnt im 3. Lebensjahr mit allgemeiner Unruhe und zitternden Bewegungen. Die Hand kann nicht mehr zum Essen benutzt werden.

Stationärer Aufenthalt in der Univ. Kinderklinik Homburg/Saar vom 3.8.1963 - 9.11.1963.

Befunde: Alter 2 1/12 Jahre, Körperlänge 8o cm (ca. P_3), Gewicht 11,o kg, Kopfumfang 47 cm (ca. P_{97} bezogen auf Körperlänge, ca. $P._{9o}$ bezogen auf Lebensalter).

Neurologisch: Hochgradige Rumpf- und Gliedmaßenataxie mit grobschlägigem Tremor. Gehen ist nur mit Unterstützung möglich;

es besteht eine Fallneigung ohne Seitenbevorzugung. Horizontaler und vertikaler Blickrichtungsnystagmus. Pupillenreaktion auf Licht und Konvergenz beiderseits prompt. Keine motorischen oder sensiblen Ausfälle im Bereich des Rumpfes oder der Extremitäten. Muskeldehnungsreflexe der Beine unauffällig; keine Pyramidenbahnzeichen. Die Bauchdeckenreflexe sind unauffällig.

Augenhintergrund: Unauffällig.

Verhalten: Das Kind erscheint abgestumpft, mimikarm, wenig agil und spricht kaum.

Laborbefunde: Liquoreiweiß auf 6o mg% erhöht, Goldsol- und Normomastixkurve nicht pathologisch verändert.
Liquorzucker mit 5o mg% unauffällig. BSG und Blutbild unauffällig, Blutgruppe 0 Rh negativ. Im Urin vereinzelt Leukozyten.
Wassermann'sche Reaktion, Paul Bunnel-Test, Neutralisationstest auf Coxsackie B_1 bis B_5, Untersuchung auf Toxoplasmose und Listeriose sowie die Eisenchloridprobe im Harn und die Tuberkulinproben sind negativ. Die Röntgenaufnahme des Schädels ergibt keinen pathologischen Befund. Im Pneumenzephalogramm (gesteuert) geringe Erweiterung des rechten Seitenventrikels.

Verlauf: Unter Pyracortin, Penicillin, Akineton und Librium bessert sich der Zustand des Kindes. Nur bei Erregung besteht ein geringgradiger Tremor.

Im Laufe des folgenden Jahres verschlechtert sich der Zustand. Das Kind verliert die Fähigkeit, im Laufställchen zu laufen und auf dem Boden zu krabbeln. Nachts treten tonische Streckkrämpfe bis zu 5 Min. Dauer auf, während derer das Kind schreit.

Zweiter stationärer Aufenthalt in der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar vom 12.8.1965 bis 1o.11.1965:

Befunde: Alter 4 1/12 Jahre, Körperlänge 9o cm (unterhalb P_3), Gewicht 12,1 kg (unterhalb P_{25}), Kopfumfang 5o,5 cm (ca. P_{9o} bezogen auf Körperlänge).

Klinisch: Deutlich reduzierter Allgemeinzustand, struppige Haare, Hypertrichose des gesamten Körpers. Leicht S-förmige Skoliose der Wirbelsäule, im Sitzen deutliche Kyphose. Das Kind hat Mühe, den Kopf zu halten.

Neurologisch: Ataxie des Rumpfes und der Extremitäten mit grobschlägigem Tremor, der sich bei Intention verstärkt. Beim Ergreifen von Gegenständen kommt es zu Rotationsbewegungen der Hände und Arme vorwiegend im Sinne einer Pronation, die links stärker als rechts ausgeprägt sind. Sowohl in Ruhe als auch beim Laufen mit Unterstützung hält das Kind die Beine überkreuzt in Spitzfußstellung.

Augenhintergrund: Temporale Abblassung der linken Papille.

Verhalten: Der Gesichtsausdruck ist stumpf und mimikarm; auf Aufforderung lächelt das Kind.

Laborbefunde: BSG 12/26, Antistreptolysintiter im Serum mit 255 ASE leicht erhöht. Blutbild, Untersuchung von Urin und Liquor, erneute Untersuchung auf Toxoplasmose, Lues, bakteriologische Untersuchung von Stuhl und Liquor sowie Röntgenaufnahme des Schädels ergeben keinen pathologischen Befund.

Verlauf: Der Zustand des Kindes verschlechtert sich weiter. Die bisherige Therapie zeigt keinen Erfolg. Es entwickelt sich eine Schlucklähmung und eine zentrale Hyperventilation, die in eine zentrale Atemlähmung übergeht, an der das Kind am 1o.11.1965 stirbt.

Hirnsektion: (Prof. PEIFFER, Hirnforschungsinstitut der Universität Tübingen): Systematisierte, spongiös - dystrophe Enzephalopathie vom Typ LEIGH.

EEG-Verlauf:

2 1/12 Jahre, geöffnete Augen: Auffallend rasches EEG mit einem Gemisch von Alpha-, Beta- und wenigen Thetawellen. Rechts basal streckenweise fraglich vermehrt langsame Wellen.

2 2/12 Jahre, vom 9.9.1963, geöffnete Augen: Allgemein beschleunigtes EEG mit Gruppen auffallend regelmäßiger 4/sec. Wellen mit Amplituden um 80 Mikrovolt, die links betont sind.

2 3/12 Jahre, vom 30.9.1963, geöffnete Augen: Allgemein beschleunigtes EEG ohne sicheren Herdbefund, Seitendifferenz, hypersynchrone Aktivität.

2 7/12 Jahre, vom 7.2.1964, geöffnete Augen: Allgemein beschleunigtes EEG ohne Seitendifferenz, Herdbefund oder hypersynchrone Aktivität.

3 10/12 Jahre, vom 3.5.1965, geöffnete Augen: Allgemein beschleunigtes EEG niedriger Amplitude.

4 1/12 Jahre, vom 3.8.1965, geöffnete Augen: Keine neuen Gesichtspunkte. Bei Fotostimulation parieto-occipital rechts vielleicht etwas langsamer als links.

4 2/12 Jahre, vom 16.8.1965, geöffnete Augen: Amplitudenniedriges EEG mit vermehrt schnellen Wellen, streckenweise parieto-occipital rechts fraglich etwas langsamer als links. Kein sicherer Herdbefund.

4 4/12 Jahre, vom 5.11.1965, geöffnete Augen: Allgemein beschleunigtes EEG. Es handelt sich um Betawellen um 25 Hz. Parieto-occipital rechts vermehrt Deltawellen und einzelne steilere Abläufe.

Epikrise:

Gaby C. stammt aus einer cerebral unauffälligen Familie. Sie mußte postpartal künstlich beatmet werden. Ihre verzögerte frühkindliche Entwicklung wird durch die Komplikationen der Neugeborenenperiode erklärt.

Die klinischen Zeichen der Erkrankung werden zu Beginn des 3. Lebensjahres deutlich. Bei Unterlänge und längenentsprechendem Körpergewicht scheint der Kopf groß. Im Vordergrund stehen grobschlägiger Tremor sowie Rumpf- und Gliedmaßenataxie. Innerhalb zweier Jahre gehen die motorischen Funktionen allmählich verloren. Es treten Streckspasmen und Pyramidenbahnzeichen auf. Präfinal werden bulbäre Symptome führend.

Die Patientin stirbt mit 4 5/12 Jahren nach 2 4/12 Jahre langem Krankheitsverlauf an einer zentralen Atemlähmung.

Klinische Diagnose: Ungeklärter degenerativer zerebraler Prozeß auf dem Boden einer frühkindlichen Hirnschädigung.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Spongiös-dystrophe Enzephalopathie (LEIGH).

b. Literatur:

Definition: Bei der subakuten nekrotisierenden Enzephalo-Myelopathie LEIGH handelt es sich um eine in der frühen Kindheit auftretende spongiöse Neurodystrophie mit fokalen und bilateral disseminierten Herden vorwiegend innerhalb der grauen Substanz und eine psychomotorische Entwicklungsstörung.

Nach KOLKMANN können die spongiösen Neurodystrophien in 2 Hauptgruppen unterteilt werden:

1. Die diffuse, spongiöse Neurodystrophie (S.N.): Sie betrifft überwiegend die weiße Substanz (vergl. Morbus CANAVAN). Elektronenmikroskopisch findet sich eine Vermehrung extrazellulärer Flüssigkeit, ein intralamellärer Hydrops der Myelinscheide, eine Entleimung im Bereich der interperiodischen Linien. Experimentell ist diese Erkrankung als Marködem mit Zinn und INH zu erzeugen. Ähnliche Veränderungen finden sich auch bei der funiculären spinalen Erkrankung.

2. Die fokale, bilateral disseminierte spongiöse Neurodystrophie:

Sie betrifft überwiegend die graue Substanz (z.B. infantiles WERNICKE - Syndrom = subakute nekrotisierende Enzephalo-Myelopathie LEIGH). Elektronenmikroskopisch findet sich ein generalisierter Hydrops der Astroglia, das heißt, eine Entfaltung der HELD'schen Gliakammer. Nach CROMPTON (1968) sind LEIGH'sche Krankheit und ALPERS'sche Polydystrophie verschiedene Stadien einer neuralen Reaktion.

Nach I. FEIGIN (1968) ist der spongiöse Zustand im mikroskopischen Bild lediglich ein Kunstprodukt; die Folge agonaler Kohlendioxyd-produktion durch Bakterien aus den Glykogenvorräten nach dem Still-stand der Durchblutung. Das Begleitödem ist nicht obligat, es findet sich sowohl im spongiösen wie im nicht spongiösen Gewebe. Meistens besteht gleichzeitig eine Defektmyelinisation.

Pathologisch-anatomisch zeigt sich überwiegend ein symmetrischer Befall der Wände des 3. Ventrikels und der Umgebung des Aquäduktes sowie des Bodens des 4. Ventrikels. Es werden Hirnnervenkerne, Thalamus, Substantia Nigra, roter Kern, untere Oliven, Nucleus Dentatus, Chiasma und Tractus Optici (FORD, FARMER), graue und weiße Substanz des mittleren und unteren Hirnstammes, mediale Schleife, Hinterstränge, gelegentlich auch periphere Nerven befallen

(KOLKMANN und VÖLZKE, 1967). Tectum und Tegmentum des Hirnstammes, Kleinhirnkerne und Rückenmark sind ebenfalls betroffen (ROBINSON, 1967; DAVID u.a., 197o). In der Regel bleiben die Corpora mamillaria und der Fornix verschont. Das gilt als differentialdiagnostisches Zeichen gegenüber dem WERNICKE-Syndrom beim Erwachsenen. Bereits fünfmal wurde aber auch ein Befall von Fornix und Corpora mamillaria beschrieben (KAMOSHITA, 1968).

Klinik: Die Krankheit kann in jedem Alter beginnen, das Säuglingsalter ist jedoch bevorzugt (ROBINSON, 1967).
Beginn mit 11 Jahren (GULOTTA, 1968) und mit 17 Jahren (HARDMAN, 1968) wurden beschrieben. Von den 49 Fällen, über die HARDMAN (1968) berichtete, waren 37 jünger als 5 Jahre bei Krankheitsbeginn.
Die Krankheit dauert überwiegend einige Monate, seltener Wochen oder 1 - 2 Jahre (KOLKMANN u. VÖLZKE, 1967; ROBINSON, 1967; HARDMAN, 1968; GULOTTA, 1968; KAMOSHITA, 1968).
FEIGIN und GOEBEL (zit. DAVID u.a. , 197o) berichten von 2 Erwachsenen, die mit 3o bzw. 36 Jahren an der Krankheit starben.

Krankheitssymptome: (vergl. FORD, 196o; FARMER, 1964; DAVID u. Mitarb., 197o):
Zu Beginn finden sich häufig Nahrungsverweigerung und Gedeihstörungen sowie ein Entwicklungsstillstand. Es treten Erbrechen und Gangstörung hinzu. Allgemeine Ataxie, Hypotonie, die später in Hypertonie und Spastik übergeht sowie Krämpfe vervollständigen das Bild.

Fakultativ können Nystagmus, Strabismus, eine Blickparese, Blindheit, Taubheit und Schlucklähmung auftreten. Im Liquor cerebrospinalis findet sich eine leichte oder mäßige Eiweißerhöhung. Die Biopsie von Rectum und peripheren Nerven sowie inneren Organen ist nur ausnahmsweise weiterführend. Auffällig ist eine metabolische Azidose mit erhöhten Laktat- und Pyruvatspiegeln (FEIGIN u. WOLF, 1954), die in einer Reihe von Mitteilungen verzeichnet ist (Übersicht bei DAVID u.a., 1970).

Die Untersuchungen von HOMMES u.a. (zit. DAVID u.a., 1970) sprechen für ein Fehlen von Pyruvat-Carboxylase. PINCUS u.a. (zit. DAVID u.a., 1970) fanden in Urin und Liquor eines Patienten einen Stoff, der die Thiamin-pyrophosphat-ATP-Phosphortransferase hemmt.

c. Vergleich der eigenen Beobachtung mit der Literatur.

Tabelle 4: Vergleiche. s. S. 64

Tabelle 4:

Vergleich	Literatur	eigener Fall
Beginn überwiegend im Säuglings- oder Klein-Kindesalter	+	+
Klinisch:		
Nahrungsverweigerung	+	k.A.+)
Gedeihstörungen	-	+
Entwicklungsstillstand	+	+
Erbrechen	+	k.A.
Neurologisch:		
Gangstörung	+	+
Ataxie	+	+
Hypotonie im Anfangsstadium	+	-
Krämpfe im Endstadium	+	+
nicht obligat:		
Nystagmus	+	+
Strabismus	+	-
Blickparese	+	-
Blindheit	+	(-)
Taubheit	+	-
Schlucklähmung	+	+
Labor:		
Eiweißerhöhung im Liquor	+	+

+) k.A. = keine Angaben

d. Diskussion

Unsere Patientin ist bei Beginn der Erkrankung älter als die meisten in der Literatur mitgeteilten Kranken mit LEIGH'scher Enzephalopathie (DAVID, R.B., GOMEZ, M.R., OKAZAKI, H.). Unwillkürliche Bewegungen und Koordinationsstörungen standen im Vordergrund des klinischen Bildes. Eine Unterlänge wurde von den Eltern nicht als auffällig bezeichnet. Das Untergewicht trat erst nach etwa 2 Jahre langem Verlauf auf. Insofern unterscheidet sich unsere Patientin von den bisher mitgeteilten. Auch eine generalisierte Hypotonie und Muskelschwäche wurde erst bemerkt, als phasenweise einschießende tonische Streckspasmen sich häuften. Bereits zu Beginn war andererseits der teilnahmslose, mimikarme, stumpfe Gesichtsausdruck aufgefallen, der an den Ausdruck von Parkinsonkranken erinnerte.

C. ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION UND DIFFERENTIALDIAGNOSE

Die Synopsis der drei im Kleinkindesalter beobachteten Krankheitsbilder läßt wenig Übereinstimmung erkennen. Sie sind hingegen Beispiele seltener degenerativer Erkrankungen, deren Einzelbefunde uns häufig begegnen und immer wieder vor differentialdiagnostische Schwierigkeiten stellen.

Wenngleich die Wichtigkeit einer subtilen differenzierten Anamnese auch in diesem Zusammenhang betont werden soll und für die Diagnose einer degenerativen Hirnerkrankung die Feststellung eines Entwicklungsknicks große Bedeutung hat, so zeigen unsere Beobachtungen, wie sehr die Anamnese auch fehlleiten kann. Zweierlei soll hervorgehoben werden:

1. Auch der Nachweis einer postpartalen Atemstörung, die mit Sauerstoffzufuhr und assistierter Beatmung erst behoben werden konnte, erlaubt nicht ohne weiteres die Annahme einer richtungweisenden frühkindlichen Hirnschädigung. Diese Annahme ist umso weniger gerechtfertigt, je mehr differenzierte und fokal neurologische Symptome an die Stelle einer globalen "Entwicklungsverzögerung" mit oder ohne Schwachsinn treten.

2. Wir haben alle Veranlassung, mit der Annahme einer abgelaufenen Enzephalitis sehr zurückhaltend zu sein. Sehr häufig ist die Enzephalitis eine Verlegenheitsdiagnose, wenn raumfordernder

Prozeß, Mißbildungen und anderes nicht verifiziert werden können und der Verlauf evtl. sogar eine leichte Remission zeigt. Gerade in diesem Zusammenhang sollte auf die charakteristischen Remissionen von Hirnstammtumoren erneut hingewiesen werden (SARKARI, N.B.S., BICKERSTAFF, E.R.).

Im Vordergrund des Bildes bei S.N. steht das zerebrale Anfallsleiden mit psychomotorischen Anfällen, großen Anfällen und - schließlich beherrschend - myoklonisch-astatischen Anfällen. Die Differentialdiagnose generalisierter Stamm und Extremitäten betreffender Myoklonien hat hauptsächlich folgende Erkrankungen zu berücksichtigen:

1. Krankheiten ohne paroxysmale hypersynchrone Aktivität im EEG
   a. infantile Polymyoklonie (DYKEN, P., KOLAR, O.),
   b. generalisierter Tic.

2. Krankheiten mit paroxysmaler hypersynchroner Aktivität im EEG, die die Myoklonien begleiten:
   a. Zerebrales Anfallsleiden in Form myoklonisch-astatischer Anfälle,
   b. myoklonische Variante der sogenannten amaurotischen Idiotie,
   c. subakute sklerosierende Leukoenzephalopathie VAN BOGAERT,
   d. die Myoklonuskörperchen-Epilepsie: UNVERRICHT.

Das Syndrom der infantilen Polymyoklonie kann meistens schon durch die Beobachtung erkannt werden. Salvenartig auftretende konjugierte Augenbewegungen allein oder im Zusammenhang mit "tanzenden" Füßen und Händen stehen im Vordergrund. Die Erkrankung kann akut auftreten, ist nicht progredient und spricht gut auf Steroide an. Sie wird als Autoimmun-Krankheit aufgefaßt. Im Zweifelsfall bestätigen das normale EEG, eine Liquorplasmozytose und Veränderungen des IgG-Musters das Bild.

Ebenfalls durch Beobachtung, EEG und psychologische Untersuchungen sollte ein generalisierter Tic auszuschließen sein.

Große Schwierigkeiten bestehen bei Differenzierung derjenigen Erkrankungen, bei denen die Myoklonien durch hypersynchrone Aktivität im EEG begleitet werden (KRUSE, 1968). Beim myoklonisch - astatischen Petit-mal finden wir in vielen Fällen ein Grand-mal-Vorspiel. Jungen sind dreimal häufiger als Mädchen befallen.

Das EEG kann nur in wenigen Fällen zur Differenzierung beitragen. Wenngleich die Therapie der myoklonisch - astatischen Anfälle erhebliche Schwierigkeiten bereitet, so sollte doch bei therapieresistenten Verläufen, die außerdem einen deutlichen statio-motorischen Abbau zeigen, der Verdacht auftreten, daß ein Hirnprozeß vorliegt. Der Verdacht

verstärkt sich, wenn Visuseinschränkung, Augenhintergrundsbefunde oder differenzierte pathologische Symptome im Verlauf auftreten. Die Diagnose wird dadurch erschwert, daß zerebrale Anfallsleiden auch in Familien mit myoklonischer Variante der sogenannten spätinfantilen amaurotischen Idiotie gehäuft auftreten. Die juvenilen und adulten Formen dürften differentialdiagnostisch keine Bedeutung haben. Der Verdacht auf eine Neurolipidose sollte durch Knochenmarkspunktion, Biopsien von peripherem Nerv, Darmschleimhaut, Leber und histochemischer Aufarbeitung des Materials erhärtet werden.

Die subakute sklerosierende Leukenzephalopathie VAN BOGAERT kann gelegentlich differentialdiagnostische Schwierigkeiten machen, wenn die Krankheit ausnahmsweise früh beginnt. In der Regel ist sie vor dem 5. Lebensjahr nur in Ausnahmefällen zu finden. Vielleicht werden jedoch die ersten Anzeichen übersehen, da sie sehr diskret sein können. Wenn die Verhaltensstörungen der ersten Phase undramatisch verlaufen, werden akinetische Anfälle und myoklonische Anfälle als erstes deutliches Krankheitszeichen gewertet (KYRIAKIDOU, 1967). Zunehmende Pyramidenbahnzeichen, eine Eiweißerhöhung im Liquor mit Linkszacke der Kolloidkurve und der charakteristische EEG-Befund mit repetitiven Komplexen amplitudenhoher, langsamer Wellen mit und ohne steilen Wellen erlauben im allgemeinen die Abgrenzung. PAMPIGLIONE und LEHOVSKY haben im EEG von Kindern

mit amaurotischer Idiotie Veränderungen gefunden, die abhängig waren vom Alter bei Krankheitsbeginn. Danach ist neben einer Verlangsamung mit o,5 bis 2/Sek.-Wellen und polyphasischen Spikes besonders die positive Reizantwort bei Photostimulation im niedrigen Frequenzbereich typisch.

Schließlich wird die autosomal - rezessive progressive Myoklonus-körperchen-Epilepsie (UNVERRICHT) gelegentlich auch bei sehr frühem Beginn (vor dem 6. Lebensjahr) zu diskutieren sein. Die ophthalmologischen und zerebellaren Symptome bei der amaurotischen Idiotie lassen am ehesten eine Abgrenzung zu.

Beim 2. Kind F.B. waren der Stillstand des Körpergewichtes mit relativem und absolut vermehrtem Kopfwachstum vorherrschende Symptome. Es wurde bereits oben ausgeführt, daß die Annahme eines postenzephalitischen Zustandes bei vorgeschädigtem Kind die weiteren Überlegungen behinderte. Immerhin hätte die nach der Masern-Erkrankung langsam zunehmende Gangunsicherheit auffallen können. Diese Gangunsicherheit als Zeichen einer Paraparese im Beginn einer metachromatischen Leukodystrophie (SCHOLZ, GREENFIELD) wäre hier differentialdiagnostisch zu erwägen, eine zerebellare Koordinationsstörung (s. unten) auszuschließen.
In der Krankheitsphase, in der Schrei- und Brechattacken zu einer Kachexie

führen oder bei einem kachektischen Kind auftreten, muß ein dienzephales Abmagerungssyndrom bei Tumoren besonders in der Gegend des 4. Ventrikels diskutiert werden (ROZEFORT, 1969).

Beim 3. Patienten G.C. stehen Rumpf- und Gliedmaßenataxie im Vordergrund und bestimmen die differentialdiagnostischen Überlegungen (vergl. HIRTH, 1968):

1. Ataktische Zerebralparese
2. Fehlbildungen des Zentralnervensystems
3. Infektiös - toxische Ataxie
4. Tumorbedingte Ataxie
5. Ataxie bei Systemdegeneration des ZNS
6. Ataxie bei Stoffwechselerkrankungen.

Die ataktische Form der infantilen Zerebralparese zeigt sich besonders in ihrer milden Form oft erst gegen Ende des ersten Lebensjahres, wenn das Kind zu laufen anfängt. Besteht eine Verzögerung in der statomotorischen Entwicklung, tritt die Ataxie entsprechend später in Erscheinung. Die zunehmende Symptomatik in unserem Fall bei Verlust der motorischen Funktionen schließt die Annahme einer angeborenen Störung aus.

Röntgenologisch fehlen Hinweise auf eine Hypo- oder Aplasie des Kleinhirns, ein DANDY-WALKER-Syndrom oder eine ARNOLD-CHIARI'sche Mißbildung. Sie könnte ebenfalls wie ein sich rapide entwickelnder Hydrozephalus internus zur Raumbeengung im Wurmbereich mit ataktischen Zeichen führen.

Die akute zerebellare Ataxie bei oder nach bakteriellen oder viralen Infekten als infekt-toxische Komplikation ist anamnestisch abzulehnen. Eine chronische Toxoplasmose-Enzephalitis wurde nicht nachgewiesen.

Ein Tumor der hinteren Schädelgrube muß in solchen Fällen ernsthaft diskutiert werden. Dabei kommen pontomesenzephale Tumoren wenig in Betracht, da sie meistens Hirnnervenausfälle zeigen oder mit einer mono- bis paraplegischen Störung einhergehen. Das Medulloblastom oder das Spongioblastom des Kleinhirns sind in erster Linie zu berücksichtigen.

Die zahlreichen Formen der hereditären spinozerebellaren Degenerationen mit Ataxie sind aufgrund der leeren Familienanamnese, der fehlenden Hirnnervensymptome, fehlender Skelettmißbildungen, Myopathie-Syndrome und Sensibilitätsstörungen abzulehnen.

Unter den Stoffwechselerkrankungen, bei denen die Ataxie im Vordergrund steht, sind besonders die Heredopathia atactica polyneuritiformis (REFSUM) und die A - Beta - Lipoproteinämie (BASSEN-KORNZWEIG) sowie die Neurolipidosen (s. oben) zu nennen.

Zum REFSUM-Syndrom fehlen die polyneuritischen Symptome, die distalen Paresen, die Hemeralopie und die Pigmentdegeneration der Retina. Der Phytansäurespiegel wurde nicht untersucht. Gegen die A - Beta - Lipoproteinämie sprechen neben den schon genannten Symptomen die fehlende intestinale Fettresorptionsstörung, Acanthozytose der Erythrozyten und die vorhandene Eiweißerhöhung im Liquor unserer Patientin.

Der Verlauf der Neurolipidosen wurde oben im einzelnen dargestellt. Per exclusionem bleibt somit nur noch die Einordnung des beschriebenen Krankheitsbildes als Form einer spongiösen Neurodystrophie.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden klinische Symptomatik und Verlauf dreier histologisch gesicherter Krankheitsfälle dargestellt und mit den in der Literatur beschriebenen verglichen:

I. Myoklonische Variante der infantilen Form der familiären amaurotischen Idiotie (TAY-SACHS)

II. Dysmyelinogene Form der orthochromatischen Leukodystrophie (ALEXANDER - WOHLWILL)

III. Subakute nekrotisierende Enzephalopathie LEIGH.

Die differentialdiagnostischen Überlegungen beschäftigen sich

im Fall I bevorzugt mit dem Symptom der generalisierten Myoklonien im Kindesalter,

im Fall II werden die Bedeutung zerebraler Symptome bei Stillstand der psychomotorischen Entwicklung und Kopfumfangsvergrößerung diskutiert,

im Fall III steht die Zuordnung des Symptoms "Ataxie" im Mittelpunkt des Interesses.

In den dargestellten Krankheitsverläufen wurden die diagnostischen Überlegungen durch folgende Fehlinterpretationen zeitweise fehlgeleitet:

1. Die Bedeutung perinataler Atemkomplikationen wurde im Einzelfall überschätzt,

2. die Annahme einer inapparent verlaufenen Enzephalitis als Ursache der Befunde war falsch.

Die Bedeutung einer differenzierten und ausführlichen Anamnese wird durch diese Feststellungen betont, vor der frühzeitigen Befriedigung ärztlichen Kausalitätsbedürfnisses gewarnt.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALEXANDER, W.S., L. CROME, F.J. WOHLWILL, L.D. STEVENSON, F.S. VOGEL:
Zit. WOHLWILL, F.J., BERNSTEIN, F.J. und JAKOVLEV, P.J.: Dysmyelinogenic Leucodystrophy: Report of a case of a new presumably familial type of leucodystrophy with megalobarencephaly. J. Neuropath.exp.Neurol. 18 (1959): 359 - 383

2. ARONSON, S.M., B.W. VOLK:
Pathogenesis of White Matter Changes in Tay-Sachs- Disease. In: Cerebral Sphingolipidoses, Academic Press New York and London (1962): 15 - 28

3. AUSTIN, J.; D. MC AFEE, and L. SHEARER:
Metachromatic form of diffuse cerebral sclerosis. IV. Low sulfatase activity in the urine of nine living patients with metachromatic leucodystrophy (MLD). Arch.Neurol. (Chic.) 12 (1965): 447 - 455

4. BERGENER, M. und F.K. JUNGKLAASS:
Beitrag zur Klinik und Genetik der amaurotischen Idiotie (spätinfantile und Spätform) unter besonderer Berücksichtigung diagnostischer und differentialdiagnostischer Probleme. Der Nervenarzt 39 (1968): 316 - 322

5. BRIAN, O', J.S., M.B. STERN, B.H. LANDING, et al: Generalized Gangliosidosis: Another inborn error of Ganglioside metabolism ? Amer.J.Dis.Child 109 (1965): 338 - 346

6. CATEL, W.: Zit. SCHETTLER, G. und W. KAHLKE: Gangliosidoses. In: Lipids and Lipidoses; G.SCHETTLER ed., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1967): 213 - 259

7. COBB, W.: Zit. Th.W. FARMER: Developmental and degenerative Diseases of the Brain; in: Pediatric Neurology, Th.W. FARMER ed., HARPER and ROW Publ., New York, Evanston, London (1964): 162 - 284

8. CRAIG, J.M. et al.: Zit. J. SPRANGER, H.R. WIEDEMANN, M. TOLKSDORF, E. GRAUCOB und R. CAESAR: Lipomucopolysaccharidose, eine neue Speicherkrankheit. Zeitschr. Kinderheilk. 103 (1968): 285 - 306

9. CROME, L.: Megalencephaly, Associated With Hyaline Panneuropathy, zit. F.R. FORD: Macocephaly, in: Diseases of the Nervous - System in Infancy, Childhood and Adolescence, 4.Aufl. Springfield, Illinois (1960): 245 - 248

1o. CROMPTON, M.R.: ALPERS' disease, - A variant of KREUTZFELD-JAKOB disease and sub-acute spongiform encephalopathy ? Act. Neuropath. (Berlin) 10, (1968): 99 - 1o4

11. DIEBOLD, K., K.H. HÄFNER, F. VOGEL, E. SCHALT: Die myoklonischen Varianten der familiären amaurotischen Idiotie, Humangenetik 5 (1968): 119 - 164

12. DYKEN, P., O. KOLAR: Dancing eyes, dancing feet, in: infant polymyoclonia, Brain 91 (1968): 3o5 - 32o

13. FARMER, TH.W.: Developmental and degenerative diseases of the brain, in: Pediatric Neurology, TH.W. FARMER ed., HARPER and ROW Publ., New York, Evanston, London (1964): 162 - 284

14. FEIGIN, I.: The infantile spongy degeneration. J.Neuropath. exp.Neurol. 27 (1968): 158 - 159

15. FEIGIN, I., H.H. GOEBEL: Zit. R.B. DAVID, M.R. GOMEZ, H. OKAZAKI: Necrotizing Encephalo-myelopathy (LEIGH), Developm.Med.Child Neurol. 12 (197o): 436 - 445

16. FEIGIN, I., A. WOLF: Zit. F.R. FORD: A disease resembling WERNICKE's Encephalopathy, in: Diseases of the Nervous-System in Infancy, Childhood and Adolescence, Springfield, Illinois, 4. Aufl. (1960): 408 - 410

17. FORD, F.R.: The Cerebral Lipidoses, in: Diseases of the Nervous-System in Infancy, Childhood and Adolescence, Springfield, Illinois, 4.Aufl. (1960): 806 - 816

18. FORD, F.R.: A disease resembling WERNICKE's Encephalopathy, in: Diseases of the Nervous-System in Infancy, Childhood and Adolescence, Springfield, Illinois, 4. Aufl. (1960): 408 - 410

19. GONATAS, N.K., J. GONATAS: Ultrastructural and biochemical observations on a case of systemic late infantile lipidosis and its relationship to TAY-SACHS- disease and gargoylism. J.Neuropath. exp. Neurol. 24 (1965): 318 - 340

20. GULLOTTA, F.: Zur Lokalisation der WERNICKE-Enzephalopathie im Kindes- und Erwachsenenalter. Arch. Psychiat. Nervenkr. 211 (1968): 88 - 108

21. HAGBERG, B.: Aspects on Neurolipidoses and Neurodystrophies, 7th International Study Group on Child Neurology and Cerebral Palsy, St. Edmund Hall, Oxford (197o)

22. HARDMAN, J.M., L.W. ALLEN, F.A. BAUGHMAN, jr., et al.: Subacute necrotizing encephalopathy in late adolescence. Arch.Neurol. (Chicago) 18 (1968): 478 - 486

23. HIRTH, H.R.: Differentialdiagnose der Ataxie im Kindesalter. Zschr. f. Kinderheilk. 1o2 (1968), 71 - 83

24. HOMMES, F.A., H.A. POLMAN, J.D. REERINK: Zit.: R.B. DAVID, M.R. GOMEZ, H. OKAZAKI: Necrotizing Encephalomyelopathy (LEIGH). Developm.Med.Child.Neurol. 12 (197o): 436 - 445

25. JATZKEWITZ, H.: Zerebrale Sphingolipidosen als angeborene Stoffwechselstörungen, Dtsch.med.Wschr. 95 (197o): 131 - 139

26. JATZKEWITZ, H., K. SANDHOFF: On a biochemically special form of infantile amaurotic idiocy. Biochem.Biophys.Acta 7o (1963): 354 - 356

27. KAMOSHITA, S., G.B. REED Jr., M.J. AGUILAR: Axonal dystrophy in a case of CANAVAN's spongy degeneration. Neurology (Minneap.) 17 (1967): 895 - 898

28. KLENK, E.: Zit. WIEGANDT, H.: Struktur und Funktion der Ganglioside, angewandte Chemie 8o (1968): 89 - 132

29. KOLKMANN, F.W., E. VÖLZKE: Über die spongiösen Dystrophien des Nervensystems im frühen Kindesalter. II. Fokal disseminierte Formen mit Bevorzugung des Hirnstammes (infantiles WERNICKE-Syndrom und subakute, nekrotisierende Enzephalopathie). Zschr. Kinderheilk. 98 (1967): 287 - 3o6

3o. KRUSE, R.: Das myoklonisch - astatische Petit Mal, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968

31. KYRIAKIDOU, V.: Clinical considerations, EEG-EMG-studies in subacute sclerosing leucoencephalitis. Acta Päd. Scand. Suppl. 172 (1967): 128 - 133

32. LANDING, B.H., et al.: Generalized Gangliosidosis: Another inborn error of ganglioside metabolism ? Amer. J. Dis. Child 109 (1965): 338 - 346

33. NORMAN, R.M. A.H. TINGEY, C.G.H. NEWMAN, S.P. WARD, H. URICH, R.A. GOODBODY, N. WOOD: Zit.: G. SCHETTLER und W. KAHLKE: Gangliosidoses, in: Lipids and Lipidoses: G. SCHETTLER ed., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967): 213 - 259

34. ORTHNER, H.: Entdifferenzierung der Glia und ROSENTHAL'schen Fasern bei chronischen Entzündungen des ZNS. Zbl. Neurol. Psychiat. 177 (1964): 196 und 205 - 206

35. PAMPIGLIONE, G., M. LEHOVSKY: The evolution of EEG-features in TAY-SACHS- disease and amaurotic idiocy in 24 children; in: Clinical Electro-encephalography of children, P. KELLAWAY, I. PETERSON ed.; Grune and Stratton, New York, London 1968

36. PILZ, H.: Persönliche Mitteilung (1970)

37. PINCUS, J.H.: Zit. R.B. DAVID, M.R. GOMEZ, H. OKAZAKI: Necrotizing encephalomyelopathy (LEIGH); Developm.Med.Child.Neurol. 12, (1970): 436 - 445

38. PRATT, R.T.C.: The Genetics of Neurological Disorders. London, Oxford University Press New York - Toronto (1967)

39. RICHARDSON, M.E., J.H. BORNHOFEN: Early Childhood Cerebral Lipidosis with Prominent Myoklonus. Ultrastructural and Histochemical Studies of a Cerebral Biopsy. Arch.Neurol. 18 (1968): 34 - 43

40. ROBINSON, F., G.B. SOLITARE, J.B. LAMARCHE, et al.: Necrotizing encephalomyelopathy of childhood. Neurology (Minneap.) 17 (1967): 472 - 484

41. ROZEFORT, A.: Das sogenannte dienzephale Abmagerungssyndrom bei Tumoren im Kindesalter. Med. Diss. Homburg/Saar, 1969

42. SACHS, P.: Zit. : W. PSCHYREMBEL, in: Klin. Wörterbuch mit klin. Syndromen, 154. - 184. Aufl., Berlin (1964): 866 - 866

43. SAIFER, A.: Zit.: S.M. ARONSON, B.W. VOLK: Pathogenesis of White Matter Changes in TAY-SACHS disease. In: Cerebral Sphingolipidoses; Academic Press New York and London (1962): 15 - 28

44. SARKARI, N.B.S., E.R. BICKERSTAFF: Relapses and remissions in brain stemm tumors; Brit.Med.J. 2 (1969): 21 - 23

45. SCHETTLER, G. und W. KAHLKE: Gangliosidoses. In: Lipids and Lipidoses; G.SCHETTLER ed., Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1967): 213 - 259

46. SCHLOTE, W.: I. ROSENTHAL'sche "Fasern" und Spongioblasten im Zentralnervensystem. II. Elektronenmikroskopische Untersuchungen, Bedeutung der Rosenthal'schen Fasern. Beitr.Path.Anat. 133 (1966): 225 - 248 und 46o - 48o

47. SCHOCHET, S.S. Jr., F.J. SEIL, K.M. EARLE: ALEXANDER's disease in an adult. Report of a case. Arch.Neurol.(Chicago) 19 (1968): 494 - 5o2

48. SEITELBERGER, F.H., J. PFEIFFER, H.D. COLMANT: Die Myoklonuskörperkrankheit. Fortschr.Neurol.Psychiat. 32 (1964): 3o5 - 345

49. SEITELBERGER, F.: Sonderformen zerebraler Lipidosen. IV. Internat. Kongreß f. Neuropath. Proc. Vol I (1962): 3 - 13

50. SEITELBERGER, F., R. SCHNABEL: The myoclonic variant of cerebral lipidosis. In: Inborn disorders of Sphingolipid metabolism. Proc. III Intern. Symp. on the cerebral Sphingolipidoses. Oxford - New York Pergamon Press (1966)

51. SJÖGREN, T.: Die juvenile amaurotische Idiotie. Klinische und erblichkeitsmedizinische Untersuchungen. Hereditas (Lund) 14 (1931): 197 - 426

52. SPRANGER, J.W., H.R. WIEDEMANN: The genetic mucolipidoses. Diagnosis and differentialdiagnosis. Humangenetik 9 (1970): 113 - 139

53. SPRANGER, J.W., H.R. WIEDEMANN, M. TOLKSDORF, E. GRAUCOB, R. CAESAR: Lipomucopolysaccharidose, eine neue Speicherkrankheit. Zschr. Kinderheilk. 103 (1968): 285 - 306

54. STEVENSON, L.D., F.S. VOGEL: A case of macrocephaly associated with feeble, mindedness and encephalopathy with peculiar deposits througout the brain and spinal cord. Cienca Mexico 12 (1952): 71 - 74

55. TAY, W.: Zit.: W. PSCHYREMBEL, in: Klin. Wörterbuch mit klin. Syndromen, 154. - 164. Aufl., Berlin (1964): 866 - 866

56. TERRY, R.D., M. WEISS: Studies in TAY-SACHS disease. II. Ultrastructure of the cerebrum. J. Neuropath.exp.Neurol. 22 (1963): 18 - 55

57. THIEFFRY, S., G. LYON, P. MAROTEAUX: Leucodystrophie metachromatique (sulfatidose) et mucopolysaccharidose associées chez un même malade. Rev.Neurol.(Paris) 114 (1967): 193 - 2oo

58. VOGEL, F.S., J. HALLERVORDEN: Leucodystrophy with diffuse ROSENTHAL-fibre formation. Act.Neuropath. (Berlin) 2 (1962): 126 - 143

59. VOLK, B.W.: TAY-SACHS disease; Grune and Stratton Verlag, London, New York (1964)

60. VRIES, E., DE, A.P. AMIR: Zit.: K. DIEBOLD, H. HÄFNER, F. VOGEL, E. SCHALT: Die myoklonischen Varianten der familiären, amaurotischen Idiotie. Humangenetik 5 (1968): 119 - 164

Danken möchte ich an dieser Stelle Herrn Privat-Dozent Dr.D. SCHEFFNER, zur Zeit Oberarzt der Universitätskinderklinik Heidelberg, der das Thema gestellt hat und mir bei der Verfassung der Arbeit mit Ratschlägen behilflich war.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. J.B. MAYER, Direktor der Universitätskinderklinik Homburg/Saar, der die Vertretung dieser Arbeit vor der Medizinischen Fakultät übernommen hat.

LEBENSLAUF

Am 6. Februar 1945 wurde ich als Sohn der Eheleute Dr.med. Otto Christian CHILIAN und Dr.med. Clara Margarethe CHILIAN, geb. Biesel, in Bardenberg geboren.

Bis 1955 besuchte ich die Volksschule in Völklingen im Saargebiet; ab dann das dortige Realgymnasium. Ostern 1964 bestand ich die Reifeprüfung und begann anschließend das Medizinstudium an der Universität des Saarlandes, wo ich 1969 das Medizinische Staatsexamen ablegte.

1971 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Zur Zeit bin ich chirurgischer Assistent der Städtischen Krankenanstalten Winterberg in Saarbrücken. Nach einem Jahr chirurgischer Tätigkeit beabsichtige ich die Ausbildung als Kinderfacharzt.